

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

**OXIDACIÓN Y EPOXIDACIÓN ESTEREOSELECTIVA DE
 α -HIDROXI SULFINIL DIENOS Y DERIVADOS:
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE TETRAHIDROFURANOS**

Tesis Doctoral

ALEJANDRO CASTELLANOS TARJUELO



INSTITUTO DE QUÍMICA ORGÁNICA GENERAL, CSIC

Madrid, 2007

Director: Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, Profesor de Investigación (CSIC)

El trabajo presentado en esta memoria ha sido realizado en el Departamento de Síntesis del Instituto de Química Orgánica General del CSIC, entre Septiembre de 2001 y Septiembre de 2006, bajo la dirección del Dr. Roberto Fernández de la Pradilla, a quien quiero expresar mi agradecimiento por ofrecerme la posibilidad de realizar esta tesis doctoral.

Este trabajo de investigación ha estado financiado por la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (proyectos PB96-0822, AGF98-0805-C02-02, PPQ2000-1330 y BQU2001-0582), así como por la Comunidad Autónoma de Madrid (proyectos 08.5/00467/1998 y 08.5/0079/2000). Quiero agradecer al Consejo Superior de Investigaciones Científicas y al Fondo Social Europeo la concesión de una beca predoctoral I3P para la realización de esta tesis doctoral.

Agradezco a la Dra. Ofelia Nieto su acogida en el Instituto para la realización de este trabajo de investigación.

Agradezco al Dra. Ana M. Martín Castro la tutoría prestada desde la Universidad Autónoma de Madrid.

En general, quiero agradecer a todo el personal de los distintos departamentos y servicios del centro, su disponibilidad cuando fue necesaria, que me facilitó el desarrollo de este trabajo.

Por último, debo agradecer el importantísimo apoyo de mis familiares, amigos y de todos mis compañeros de laboratorio, durante los años de laboratorio y el tiempo de escritura de esta memoria.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos que aparecen en "Guidelines for authors", (*J. Org. Chem.* **2007**, 72, 23A-24A), junto con las que se muestran a continuación:

BHT	2,6-Ditercbutil metil fenol
CCF	cromatografía en capa fina
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
dba	dibencilidén acetonato
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
ec	ecuación
ee	exceso enantiomérico
<i>ed</i>	exceso diastereomérico
equiv	equivalente
L*	ligando quiral
MMPP	monoperoxiftalato de magnesio hexahidratado
rd	relación diastereomérica
Rto	rendimiento
SP	sustrato de partida
ta	temperatura ambiente
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
<i>p</i> -Tol	<i>para</i> -Tolilo
Tp	tiempo
TFAA	anhídrido trifluoroacético
J.C.	catalizador de Jacobsen
CCF	cromatografía en capa fina
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
TBAI	ioduro de tetrabutilamonio
NMO	óxido de metilmorfolina
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv	equivalente
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
NOE	efecto nuclear Overhauser
NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
TBDMS	<i>t</i> -butildimetilsililo
TES	triethylsililo

THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropirano
NaHMDS	hexametildisilaziduro sódico
LDA	di(<i>i</i> -propil)amiduro de litio
ImH	imidazol
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
COSY	espectro de correlación ^1H - ^1H
HMBC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a larga distancia
HSQC	espectro de correlación ^1H - ^{13}C a un enlace
PCC	clorocromato de piridinio
TBHP	hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
acac	acetilacetonato

Capítulo 1: *Introducción general*

Capítulo 2: *Epoxidación de Jacobsen de sulfinil dienos*

2.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	9
2.2. ANTECEDENTES	
2.2.1. Síntesis estereocontrolada de tetrahidrofuranos	12
2.2.2. Antecedentes de epoxidación	26
2.2.3. Antecedentes del grupo de trabajo	47
2.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
2.3.1. Sustratos sin sustitución en el dieno	52
2.3.2. Sustratos con sustitución en el dieno	67
2.3.3. Asignación estructural	80
2.4. CONCLUSIONES	81
2.5. PARTE EXPERIMENTAL	82

Capítulo 3: *Aplicaciones sintéticas: tetrahidrofuranos funcionalizados*

3.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	139
3.2. ANTECEDENTES	140
3.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
3.3.1. Introducción y retrosíntesis	150
3.3.2. Secuencia sintética. Síntesis formal de 48 .	151
3.3.3. Secuencia sintética. Síntesis formal de 49 .	154
3.3.4. Asignación estructural.	157
3.4. CONCLUSIONES	158
3.5. PARTE EXPERIMENTAL	159

Capítulo 4: **APROXIMACIONES SINTÉTICAS A ACETOGENINAS**

4.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	
4.1.1. Acetogeninas de <i>Annonaceae</i>	173
4.1.2. Antecedentes del grupo de trabajo	186
4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
4.2.1. Introducción y retrosíntesis	199
4.2.2. Fragmento de tetrahidrofurano	201
4.2.3. Fragmento de butenolida	214
4.2.4. Unión de los dos fragmentos	219
4.2.5. Asignación estructural	221
4.3. CONCLUSIONES	222
4.4. PARTE EXPERIMENTAL	224

Capítulo 5: **APÉNDICE: Aproximación a la síntesis de aminocarbohidratos**

5.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	
5.1.1. Introducción y objetivos	267
5.1.2. Antecedentes	269
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
5.2.1. Primera aproximación a la síntesis de aminocarbohidratos	276
5.2.2. Segunda aproximación a la síntesis de aminocarbohidratos	280
5.2.3. Asignación estructural	285
5.3. CONCLUSIONES	286
5.4. PARTE EXPERIMENTAL	288

INTRODUCCIÓN GENERAL

INTRODUCCIÓN GENERAL

Debido a la enorme repercusión que tiene sobre otras áreas como las ciencias biológicas o la ciencia de los materiales, la Química Orgánica sintética es un área de la Ciencia en constante desarrollo. No obstante, la síntesis orgánica no sólo es una herramienta que sirve para generar moléculas que mejoren el conocimiento de nuevas funciones biológicas o del comportamiento de nuevos materiales, sino que frecuentemente proporciona nuevos compuestos con aplicación terapéutica o nuevos materiales con interesantes propiedades físicas. La búsqueda y desarrollo de nuevos métodos de síntesis orgánica, así como el perfeccionamiento de los ya existentes, constituye actualmente uno de los objetivos fundamentales dentro de la Química Orgánica sintética. La necesidad de sintetizar moléculas complejas, así como productos naturales y análogos de éstos de una forma rápida y eficaz, ha estimulado el gran desarrollo de los métodos de síntesis.

Por otro lado, teniendo en cuenta que la gran mayoría de las moléculas de origen natural que participan en procesos biológicos existen en una sola de sus formas enantioméricas es clave que la síntesis de los mismos se realice con control estereoquímico sobre cada uno de los centros quirales. En este sentido, el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis asimétrica que permitan la obtención de moléculas que posean centros estereogénicos de forma enantioméricamente pura, constituye un área que ha experimentado un gran avance en los últimos años, no sólo por su implicación dentro del campo de la síntesis de productos naturales, sino también en la síntesis de otras moléculas de interés farmacológico donde la quiralidad desempeña un papel fundamental en la actividad de las mismas.

De esta forma, una molécula quiral con propiedades biológicas interactuará con su receptor de una forma quiral, pudiendo este receptor discriminar de diferentes maneras cada uno de los enantiómeros de dicha molécula. Así, mientras que la actividad de una molécula se debe normalmente a un enantiómero, el otro puede ser inactivo o causar otros efectos por su

diferente interacción quiral con los receptores naturales o acumularse en el organismo produciendo efectos nocivos.

La introducción de nuevos centros estereogénicos dentro de una molécula orgánica se lleva a cabo a través de tres procesos fundamentales. El primero consiste en partir de un material quiral y llevar a cabo una síntesis diastereoselectiva que no afecte al centro o centros estereogénicos. La gran mayoría de estos materiales quirales se obtienen directamente de la naturaleza (aminoácidos, azúcares o esteroides) y son compuestos enantioméricamente puros.¹ Esta aproximación está limitada por el reducido número de productos naturales comerciales asequibles y el gran número de pasos de reacción que frecuentemente se requieren para transformar un producto natural sencillo en la molécula objetivo. Por otro lado, la unión temporal de un grupo quiral a una molécula aquiral puede inducir asimetría en una determinada transformación química dando lugar selectivamente a uno de los dos posibles diastereoisómeros. La posterior eliminación del auxiliar quiral da lugar al producto enantioméricamente enriquecido siendo la pureza óptica del producto final directamente dependiente de la de dicho auxiliar quiral.² Por otro lado, tras su recuperación puede ser nuevamente utilizado lo cual supone una ventaja económica ya que la mayoría de auxiliares quirales son caros. Finalmente, está la aproximación que utiliza la naturaleza a través de las enzimas y que supone la generación de estereocentros en moléculas aquirales por interacción con aditivos o catalizadores quirales. Para ello el reactivo quiral debe ser selectivo tanto en términos de inducción asimétrica como de especificidad de grupo funcional.³

A lo largo de las dos últimas décadas la utilización de sulfóxidos enantioméricamente puros en síntesis asimétrica ha experimentado un importante crecimiento, convirtiendo al grupo sulfinilo en uno de los auxiliares quirales más eficaces y versátiles para la formación estereocontrolada de enlaces C-C y C-X.⁴ Su eficacia se debe fundamentalmente a su elevada

¹ Para una revisión, ver: Hanessian, S. *The Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon Press: Oxford, 1983.

² Para revisiones sobre algunos auxiliares quirales de tipo canfenilo, ver: a) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969-2004. b) Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1941-1948. Para los derivados de oxazolidinonas, ver: c) Evans, D. A.; Takacs, J. M.; McGee, L. R.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J.; Bartolí, J. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109-1127. Para derivados de aminoácidos: d) Martens, J. *Top. Curr. Chem.* **1984**, 125, 165-246.

³ Para una revisión general, ver: Evans, D. A.; Johnson, J. S. en *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Eds., Springer: New York, 1999. a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 325-335. b) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 336-345. c) Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 363-372. d) Fu, G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 412-420. e) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-431. f) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432-440.

⁴ Para revisiones bibliográficas de la química de sulfóxidos ver: a) Solladié, G. *Synthesis* **1981**, 185-196. b) Posner, G. H. en *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, Inc. London: 1983; Vol. 2, pp 225-241. c) Andersen, K. K. en *The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 3, pp 56-94. d) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides*; Patai, G.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M., Eds.; John Wiley & Sons: 1988; capítulo 16, pp 823-849. e) Solladié, G. en *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 6, capítulo 3, pp 148-170. f) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 961-998. g) Solladié, G.; Carreño, M. C. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1995; capítulo 1, pp 1-47. h) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717-1760. i) García Ruano, J. L.; Carretero, J. C.; Carreño, M. C.; Martín Cabrejas, L. M.;

estabilidad conformacional,⁵ su capacidad para crear un entorno asimétrico en los átomos próximos y la disponibilidad de un gran número de métodos para su preparación de forma enantioméricamente pura.^{1e,f,g,j,x,y} A diferencia de otros auxiliares quirales, una vez utilizado en un proceso concreto, el sulfóxido puede ser eliminado o transformado en otros grupos funcionales capaces de dar lugar a una elevada funcionalización final. Así, dentro de las numerosas reacciones características de los sulfóxidos cabe destacar la eliminación pirolítica *sin*, la transposición de Pummerer⁶ y la transposición [2,3] sigmatrópica⁷ que conduce a alcoholes alílicos.⁸

Dentro de los distintos tipos de compuestos sulfinílicos, los sulfóxidos α,β -insaturados constituyen uno de los grupos más utilizados en síntesis asimétrica. Por ejemplo, este tipo de compuestos se han empleado como aceptores Michael⁹ o en reacciones radicalicas.¹⁰ También se han empleados en reacciones con metales de transición como reacciones tipo Heck¹¹ o Pauson-Khand.¹² Adicionalmente, los vinil sulfóxidos han sido ampliamente empleados como dienófilos en reacciones Diels-Alder o cicloadiciones 1,3-dipolares.¹³ La introducción del grupo

Urbano, A. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 925-930. j) Allin, S. M.; Shuttleworth, S. J.; Page, P. C. B. en *Organosulphur Chemistry. Synthetic Aspects*; Page, P. C. B., Ed.; Academic Press: 1998, capítulo 4, pp 97-155. k) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Research Developments in Organic Chemistry* **1998**, *2*, 343-349. l) Baird, C. P.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1973-2003. m) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, M. B. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *204*, 1-126. n) Carretero, J. C.; Gómez Arrayas, R.; Díaz Buezo, N.; Garrido, J. L.; Alonso, I.; Adrio, J. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153-154*, 259-273. ñ) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 367-408. o) Procter, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 335-354. p) Prilezhaeva, E. N. *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *70*, 897-920 q) Wang, C.-C.; Huang, H.-C.; Reitz, D. B. *Org. Prep. Proc. Int.* **2002**, *34*, 271-319. r) Solladié, G. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 443-452. s) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 453-462. t) Rodríguez, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2881-2889. u) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Nájera, F.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3507-3525. v) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC* **2002**, *11*, 79-98. w) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *ARKIVOC* **2003**, *7*, 328-401. x) Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651-3705. y) Capozzi, M. A. M.; Cardellicchio, C.; Naso, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855-1863. z) Forristal, I.; *Journal of Sulfur Chemistry* **2005**, *26*, 163-185. aa) Pellisier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559-5601.

⁵ Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3319-3328.

⁶ a) Kennedy, M.; McKervy, M. en *Comprehensive Organic Synthesis*; B. M. Trost, Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1991, Vol 7, pp 193-214. b) DeLucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. *Org. React.* **1991**, *40*, 157-207. c) Bur, S. K.; Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432.

⁷ Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4869-4876. Para una revisión, ver: Braveman, S. *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M.; Eds. John Wiley & Sons: 1998. Capítulo 14, 717-752.

⁸ Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147-155. Para un ejemplo reciente de ruptura radicalica del enlace S-O sobre un sulfenato intermedio, ver: Curad, R.; Giraud, A.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4323-4325.

⁹ Para revisiones específicas de adiciones de Michael, ver: a) ref. 4b. b) Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72-78. c) ref. 4d.

¹⁰ a) Delouvrié, B.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11395-11401.

b) Keum, G.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1895-1897.

¹¹ a) Díaz, N.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129-7130. b) Díaz Buezo, N.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890-3900.

¹² a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411-7412. b) Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis*, **2001**, 1888-1896. c) Rodríguez Rivero, M.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992-14993. d) Rodríguez Rivero, M.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443-5459.

¹³ Louis, C.; Hootel, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 109-131.

sulfínico en acrilatos, acrilonitrilos, maleatos, maleimidados, vinil sulfonas y quinonas ha permitido obtener los cicloaductos correspondientes con selectividades *endo* y π -facial elevadas.^{4m}

Es también importante la gran versatilidad de las vinil sulfonas en síntesis orgánica. Este importante papel ha sido ampliamente demostrado en las últimas décadas. Algunos ejemplos son las aplicaciones llevadas a cabo mediante epoxidación y transformación de los sulfonil oxiranos correspondientes por *Bäckvall*,¹⁴ o por *Fuchs*.¹⁵ También se ha aprovechado su capacidad como aceptores Michael en la síntesis de heterociclos nitrogenados,¹⁶ o en la preparación de ciclopentenos fusionados.¹⁷

Su gran eficacia y versatilidad hacen que los sulfóxidos se hayan convertido en uno de los materiales de partida quirales más utilizados en la síntesis de productos enantioméricamente puros,¹⁸ así como en la síntesis de productos naturales.¹⁹

En nuestro grupo de trabajo se ha investigado en los últimos años el diseño de varias transformaciones asimétricas sobre sulfóxidos α,β -insaturados, entre ellas la adición conjugada de cupratos a mesilatos alílicos,²⁰ la transposición de Claisen de *E* y *Z*-vinil sulfínico acrilatos,²¹ o la reacción de epoxidación en condiciones nucleófilas de vinil sulfóxidos simples,²² de α y γ -hidroxi vinil sulfóxidos²³ y de oxidación/epoxidación catalizada por metales de α -hidroxi vinil sulfóxidos.²⁴

¹⁴ a) *Bäckvall*, J.-E.; *Juntunen*, S. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2398-2400. Para una revisión de la aplicación de sulfonil 1,3-dienos, ver: b) *Bäckvall*, J.-E.; *Chinchilla*, R.; *Nájera*, C.; *Yus*, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2291-2312.

¹⁵ *Hentemann*, M. F.; *Fuchs*, P. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 355-357.

¹⁶ *Iradier*, F.; *Arrayás*, R. G.; *Carretero*, J. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2957-2960.

¹⁷ *Padwa*, A.; *Murphree*, S. S.; *Ni*, Z. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3829-3838.

¹⁸ Para revisiones generales sobre aplicaciones de sulfóxidos en síntesis asimétrica, ver: a) *Mikolajczk*, M.; *Drabowicz*, J.; *Kilbasinski*, P. en *Chiral Sulfur Reagents. Applications in Asymmetric and Stereoselective Synthesis*; CRC Press. Boca Raton: New York, 1997. b) ref. 4j.

¹⁹ a) ref. 4h. b) ref. 4ñ.

²⁰ a) *Marino*, J. P.; *Viso*, A.; *Fernández de la Pradilla*, R.; *Fernández*, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1349-1351. b) *Marino*, J. P.; *Viso*, A.; *Lee*, J.-D.; *Fernández de la Pradilla*, R.; *Fernández*, P.; *Rubio*, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 645-653.

²¹ *Fernández de la Pradilla*, R.; *Montero*, C.; *Tortosa*, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2373-2376.

²² a) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Castro*, S.; *Manzano*, P.; *Priego*, J.; *Viso*, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3586-3587. b) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Castro*, S.; *Manzano*, P.; *Martín-Ortega*, M.; *Priego*, J.; *Viso*, A.; *Rodríguez*, A.; *Fonseca*, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4954-4966.

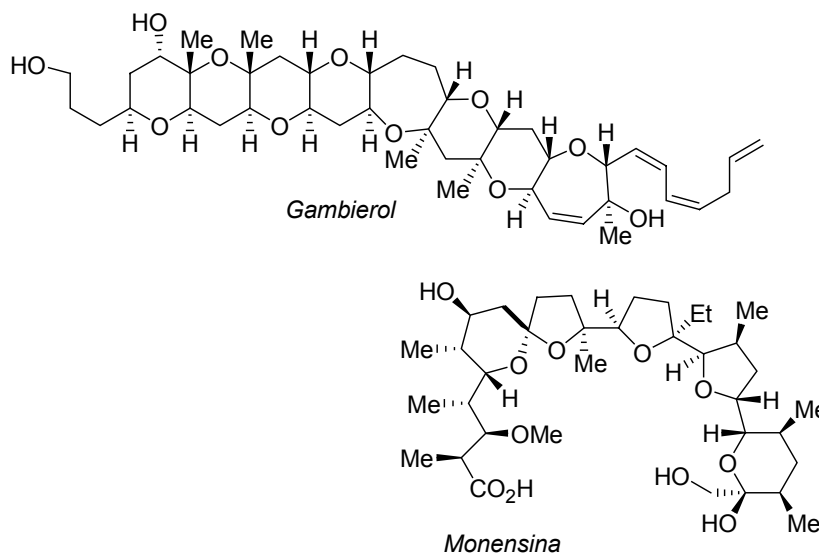
²³ a) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Manzano*, P.; *Priego*, J.; *Viso*, A.; *Martínez-Ripoll*, M.; *Rodríguez*, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6793-6796. b) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Fernández*, J.; *Manzano*, P.; *Méndez*, P.; *Priego*, J.; *Tortosa*, M.; *Viso*, A.; *Martínez-Ripoll*, M.; *Rodríguez*, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8166-8177. c) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Buergo*, M. V.; *Manzano*, P.; *Montero*, C.; *Priego*, J.; *Viso*, A.; *Cano*, F. H.; *Martínez-Alcázar*, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797-4805. d) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Manzano*, P.; *Montero*, C.; *Priego*, J.; *Martínez-Ripoll*, M.; *Martínez-Cruz*, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767. e) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Buergo*, M. V.; *Montero*, C.; *Viso*, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2684-2692.

²⁴ a) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Méndez*, P.; *Priego*, J.; *Viso*, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1247-1249. b) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Méndez*, P.; *Viso*, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2871-2874. c) *Fernández de la Pradilla*, R.; *Castellanos*, A.; *Fernández*, J.; *Lorenzo*, M.; *Manzano*, P.; *Méndez*, P.; *Priego*, J.; *Viso*, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1569-1575.

Por otra parte, se ha estudiado la reactividad de sulfinil dienos en reacciones de cicloadición Diels-Alder,²⁵ en reacciones de formación de dihidropiranos²⁶ o en reacciones de epoxidación nucleófila. En este sentido, se ha desarrollado un método de síntesis de tetrahidrofuranos altamente funcionalizados, con gran estereoselectividad mediante la epoxidación nucleófila de α -hidroxi sulfinil dienos.²⁷ De forma paralela, se ha estudiado la síntesis de 3-sulfonyl-2,5-dihidrofuranos mediante oxidación, epoxidación electrófila y ciclación de α -hidroxi sulfinil dienos²⁸ y su reactividad como aceptores Michael.

En el contexto de la síntesis de tetrahidrofuranos se encuadra la presente tesis doctoral. Dentro de la gran variedad de heterociclos presentes en los productos naturales (Esquema 1.1), los éteres cíclicos (tetrahidrofuranos y tetrahidropiranos fundamentalmente) están presentes en un grandísimo número de familias. Existen básicamente dos estrategias de obtención de éteres cíclicos a partir de precursores de cadena lineal. La primera aproximación implica la formación de un enlace C-C. La segunda, en la que se basa nuestra estrategia (y la más comúnmente utilizada), supone la formación de un enlace C-O por ataque nucleófilo intramolecular de un átomo de oxígeno sobre un carbono convenientemente activado.

Esquema 1.1



Así, en el segundo capítulo se abordará el primer estudio del grupo sobre epoxidación de Jacobsen de α -hidroxi y sililoxi sulfinil dienos. Este método surge con idea de mejorar la selectividad del previamente desarrollado en el grupo para la obtención de tetrahidrofuranos partiendo de los citados sustratos (Esquema 1.2). En el tercer capítulo, se describirá la primera

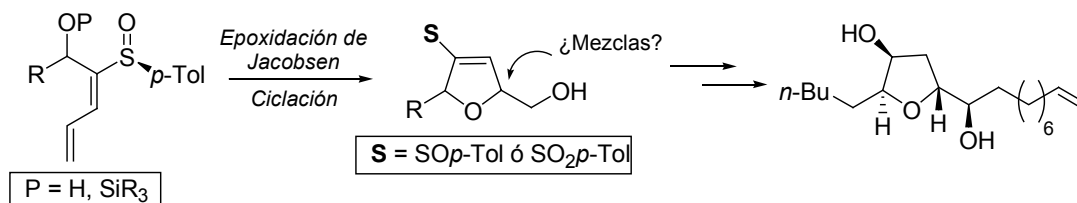
²⁵ a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Viso, A. *Chem. Commun.* **1998**, 409-410. b) Fernández de la Pradilla, R.; Baile, R.; Tortosa, M. *Chem. Commun.* **2003**, 2476-2477. c) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136-5145.

²⁶ Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2157-2160.

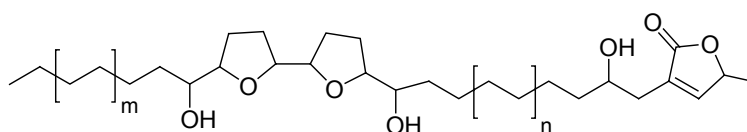
²⁷ a) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612-9613. b) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Res. Devel. in Org. & Bioorg. Chem.* **2001**, 4, 123-132. c) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767.

²⁸ Pilar Manzano Chinchón, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2003.

Esquema 1.2

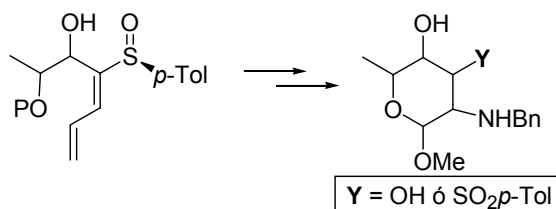


Esquema 1.3



Finalmente, en el quinto capítulo de la presente memoria se recoge el trabajo realizado que conformó la memoria para optar al Diploma de Estudios Avanzados (DEA) y que llevó por título *“Aproximación a la síntesis de aminocarbhidratos a partir de α -hidroxi sulfinil dienos”*. Dado que los resultados de dicho estudio no fueron los deseados y no guardan relación directa con el resto del trabajo de la presente memoria, se decidió no profundizar más en su desarrollo e incluirlo a modo de Apéndice.

Esquema 1.4



EPOXIDACIÓN DE JACOBSEN DE HIDROXI
SULFINIL DIENOS

2.1 INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

La obtención de compuestos cíclicos polioxigenados (carbohidratos, C-nucleósidos, ciclitoles, éteres cíclicos, etc.) a partir de precursores acíclicos aquirales resulta en muchos casos un objetivo sintético complicado. En este sentido, las reacciones de epoxidación y dihidroxilación asimétrica de alcoholes alílicos u homoalílicos han resultado ser dos de las herramientas más poderosas en síntesis orgánica para generar estereocentros oxigenados en sistemas acíclicos.²⁹ Los epoxi alcoholes o epoxi aldehídos son considerados excelentes precursores de compuestos polioxigenados, ya que sobre ellos se puede controlar la estereoquímica de hasta tres centros quirales por apertura del epóxido regio- y estereoselectiva con distintos nucleófilos.³⁰

En nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado una aproximación a oxiranos enantioméricamente puros mediante epoxidación nucleófila de sulfóxidos vinílicos sencillos o con un estereocentro oxigenado en posición alílica.^{22,23} Los correspondientes epóxidos o epoxi alcoholes se obtenían con moderada a alta selectividad diastereofacial y buenos rendimientos. Como aplicación directa de esta metodología se pensó en la aproximación a la síntesis de carbohidratos o precursores de éstos. La epoxidación nucleófila regio- y estereoselectiva del hidroxi sulfinil dieno **AA** (Esquema 2.1.1) sobre el doble enlace más pobre en electrones (C₁-C₂) conduciría al vinil oxirano **AB**. A través de una funcionalización del doble enlace (dihidroxilación u ozonólisis) se obtendría el lactol **AC** que puede ser considerado un precursor de carbohidrato protegido.²⁴

²⁹ Para revisiones, ver: a) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. en *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. Ed. VCH: New York 1993, pp. 103-158. Para una revisión específica de epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos, ver: b) Katsuki, T.; Martín, V. S. *Org. React.* **1996**, 48, 1-299. Para una revisión específica de dihidroxilación asimétrica, ver: c) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547.

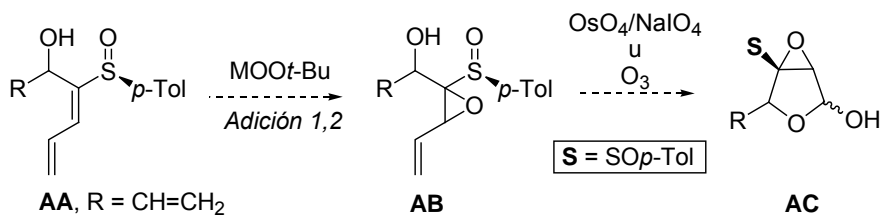
³⁰ Para una revisión, ver: Ager, D. J.; East, M. B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2803-2894.

²² Para epoxidación nucleófila de vinil y dienil sulfóxidos: a) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3586-3587. b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4954-4966.

²³ Para epoxidación nucleófila de vinil y dienil sulfóxidos con un estereocentro oxigenado adicional: a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6793-6796. b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177. c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4797-4805. d) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767. e) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Montero, C.; Viso, A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2684-2692.

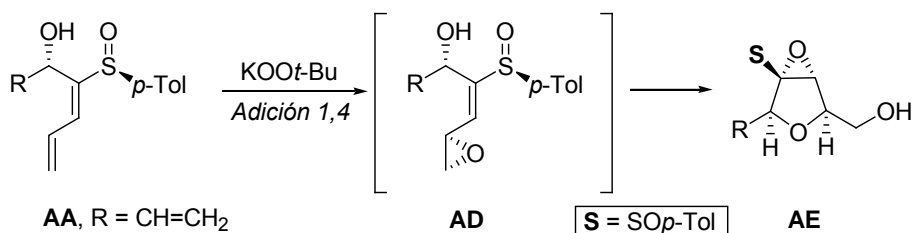
²⁴ Este objetivo se consiguió finalmente utilizando condiciones de epoxidación electrófila catalizada por metales, ver: a) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1247-1249. b) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2871-2874. c) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1569-1575.

Esquema 2.1.1



Sin embargo, en un estudio preliminar llevado a cabo en el grupo de trabajo, la epoxidación nucleófila del hidroxi sulfinil dieno **AA** condujo mayoritariamente (aunque con bajo rendimiento) al sulfínico tetrahidrofurano **AE** como único estereoisómero (Esquema 2.1.2).^{27a} La formación de este producto implicaba necesariamente la adición conjugada 1,4 del peróxido metalado (KOOt-Bu) sobre el dieno y posterior ciclación 5-*exo*.³¹

Esquema 2.1.2



Se consideró importante profundizar en el estudio de este proceso ya que a partir de sustratos acíclicos sencillos y fácilmente accesibles, se podían obtener estereoselectivamente en un solo paso heterociclos altamente funcionalizados y enantioméricamente puros. Se trató de determinar el curso de la reacción, la estereoselectividad de cada etapa mediante la detección de los intermedios, la aplicabilidad de la metodología con distintos sustratos y la optimización del proceso.

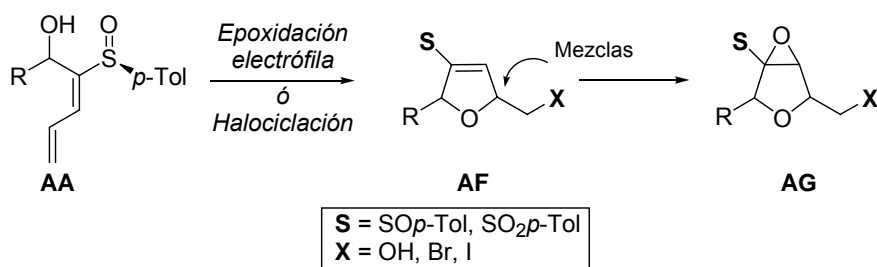
Además, dada la interesante reactividad proporcionada por los hidroxi sulfinil dienos **AA**, se exploró su comportamiento frente a otras reacciones como la epoxidación electrófila con *m*-CPBA y la halociclación estudiando la regio- y la estereoselectividad en estos procesos (Esquema 2.1.3). De esta forma, se estudiaron nuevas rutas sintéticas que conducían a tetrahidrofuranos altamente funcionalizados. Por reacción del doble enlace distal más rico en electrones y posterior ciclación se llegó a dihidrofuranos de estructura **AF** con la funcionalidad de vinil sulfóxido o sulfona que permitían acceder de forma sencilla a los epoxi tetrahidrofuranos **AG**.²⁸ Sin embargo, el proceso de epoxidación electrófila bajo diversas condiciones resultó ser poco estereoselectivo obteniéndose mezclas de monoepóxidos que conducían a mezclas de dihidrofuranos *cis* y *trans* por lo general difíciles de separar.

^{27a} Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9612-9613.

³¹ Para adiciones conjugadas 1,4 de nucleófilos sobre 1-sulfinil dienos sencillos, ver: a) Guittet, E.; Julia, S. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1155-1158. b) Guittet, E.; Julia, S. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 697-708. c) Guittet, E.; Julia, S. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 709-722.

²⁸ Pilar Manzano Chinchón, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2003.

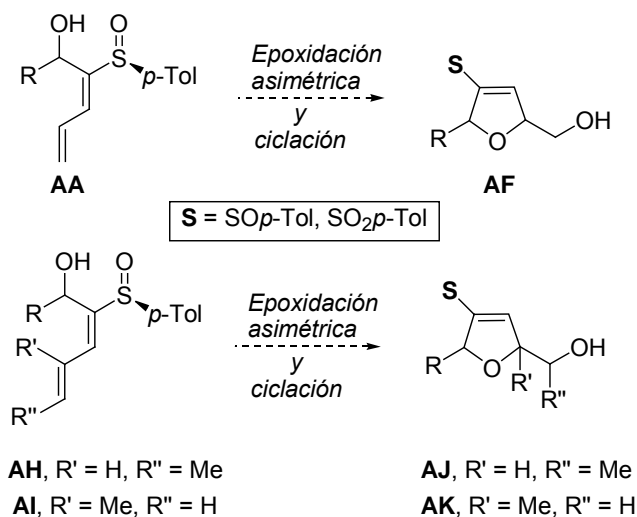
Esquema 2.1.3



Se planteó como primer objetivo del presente capítulo tratar de mejorar la selectividad del paso de epoxidación para poder controlar la estereoquímica del centro oxigenado generado y por tanto la estereoquímica *cis* o *trans* del dihidrofurano tras la ciclación. Para conseguirlo se utilizarían métodos enantioselectivos de epoxidación,³² fundamentalmente la epoxidación de Katsuki-Jacobsen. El capítulo se divide en dos secciones en función del tipo de hidroxí sulfinil dieno que se tomara como producto de partida (Esquema 2.1.4).

- Del tipo **AA** que conducirían a dihidrofuranos del tipo **AF** como los ya estudiados.
- Del tipo **AH** y **AI** que conducirían a dihidrofuranos más sustituidos del tipo **AJ** y **AK**, al aumentar la sustitución en el dieno.

Esquema 2.1.4



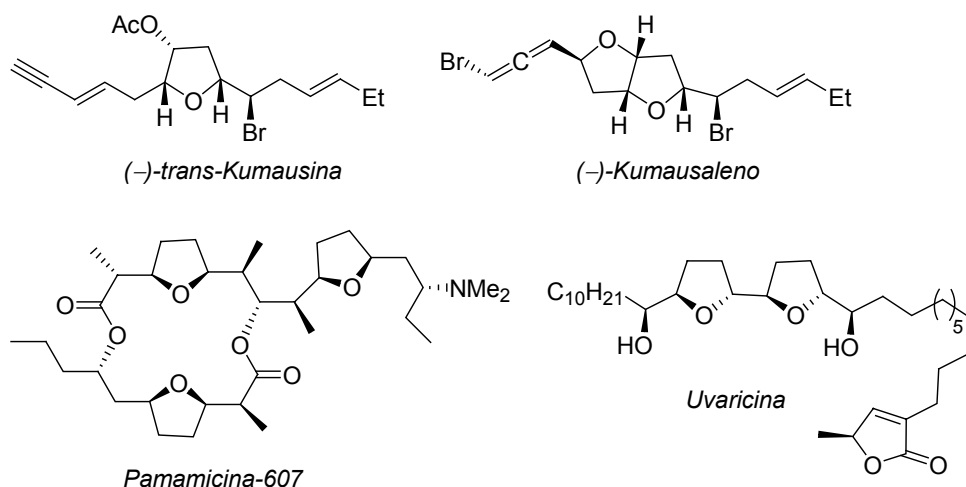
³² Para revisiones ver: a) Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 403-404. b) Bonini, C.; Righi, G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 4981-5021. Cetonas quirales: b) Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 497-505. c) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 488-496. Complejos Ru(salen): d) Nakata, K.; Takeda, T.; Mihara, J.; Hamada, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3776-3782. Complejos metal(porfirinas): e) Collman, J. P.; Wang, Z.; Straumanis, A.; Quelquejeu, M.; Rose, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 460-461.

2.2. ANTECEDENTES.

2.2.1. Síntesis estereocontrolada de tetrahidrofuranos.

En los últimos años se ha dirigido una especial atención hacia familias de productos naturales biológicamente activos como las acetogeninas del género *Annonaceae*,³³ macrólidos,³⁴ poliéteres citotóxicos,³⁵ toxinas marinas³⁶ y feromonas, muchos de los cuales contienen uno o más anillos de tetrahidrofurano en su estructura. Los tetrahidrofuranos pueden encontrarse dentro de estas importantes estructuras: aislados, conectados a través de enlaces carbono-carbono, formando macrociclos y también fusionados entre sí (Esquema 2.2.1).

Esquema 2.2.1



Debido a la importancia de estas familias de compuestos se han explorado y desarrollado metodologías sintéticas dirigidas a la construcción estereoselectiva de tetrahidrofuranos diferentemente sustituidos.³⁷ Puesto que existe un importante número de

³³ Para revisiones generales de acetogeninas, ver: a) Alali, F. Q.; Liu, X.-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 504-540. b) Zafra-Polo, M. C.; Figadère, B.; Gallardo, T.; Tormo, J. D.; Cortes, D. *Phytochemistry* **1998**, 48, 1087-1117. c) Cavé, A.; Figadère, B.; Laurens, A.; Cortes, D. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Herz, W.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Steglich, W.; Tamm, C., Eds., New York, 1997, 70, 81-288. d) Alali, F. Q.; Rogers, R.; Zang, L.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5833-5844. Para una revisión sobre las distintas aproximaciones sintéticas, ver: e) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Battistini, G.; Rassu, G.; Appendino, G. *Chemtracts: Org. Chem.* **1998**, 11, 803-828. Para una revisión reciente de aislamiento, síntesis y mecanismos de acción de acetogeninas, ver: f) Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 269-303.

³⁴ a) Bauer, I.; Maranda, L.; Young, K. A.; Shimizu, Y.; Huang, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7093-7096. b) Sakai, R.; Rinehart, K. L.; *J. Nat. Prod.* **1995**, 58, 773-777. c) Yeung, K.-S.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, 4237-4313.

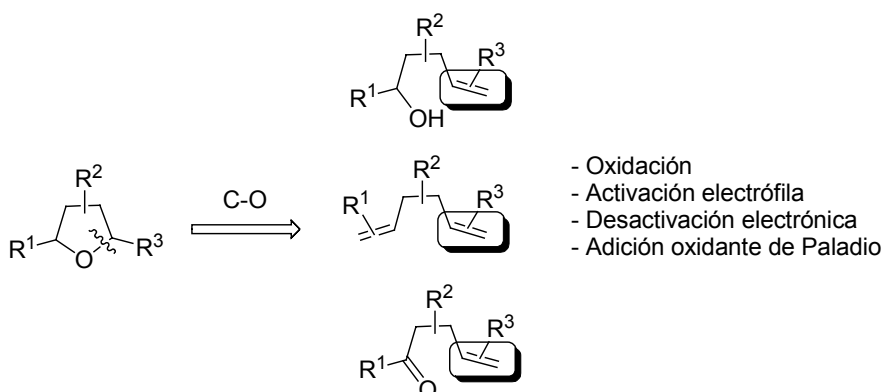
³⁵ a) Matsuo, Y.; Suzuki, M.; Masuda, M. *Chem. Lett.* **1995**, 1043. b) Koert, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 298-300.

³⁶ Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1997**, 14, 259-302.

³⁷ Para revisiones sobre síntesis de tetrahidrofuranos, ver: a) Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3309-3362. b) Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3321-3408. c) Harmange, J.-C.; Figadère, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1711-1754. d) Koert, U. *Synthesis* **1995**, 115-132. e) Elliot, M. C. J.

estrategias que permiten acceder a este tipo de heterociclos, solamente discutiremos aquellas basadas en la formación del enlace carbono-oxígeno a partir de precursores acíclicos por funcionalización o “activación” de dobles enlaces (Esquema 2.2.2).³⁸

Esquema 2.2.2



Dependiendo del tipo de transformación realizada sobre el doble enlace, se pueden considerar los siguientes métodos generales: oxidación, adición electrófila, adición oxidante de Paladio. De entre estas aproximaciones, dedicaremos especial atención a aquellas basadas en métodos de oxidación ya que nuestra aproximación a la síntesis del anillo de THF persigue la epoxidación estereoselectiva de un doble enlace. Haremos además, dentro de los métodos de epoxidación, especial énfasis en la epoxidación de Katsuki-Jacobsen, tratando de acercarnos a esta importante metodología, a sus mayores logros y también a sus limitaciones.

También estudiaremos con especial atención las metodologías que involucran a los grupos sulfinilo y sulfonilo en la síntesis de este tipo de heterociclos, debido a la dedicación que a esta materia ha prestado el grupo de investigación en los últimos años.

a) Métodos oxidantes.

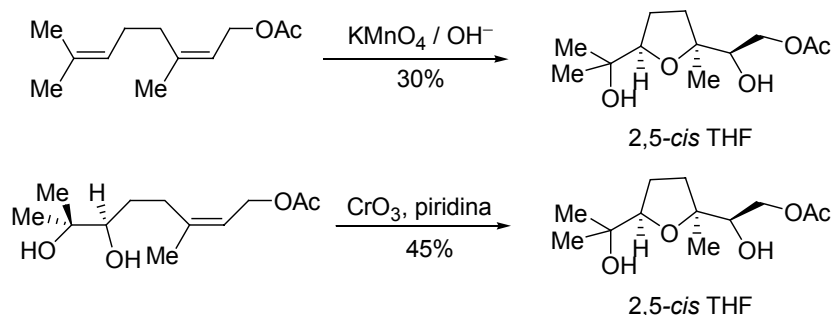
La ciclación oxidante de 1,5-dienos o de alcoholes γ,δ -insaturados con oxidantes derivados de óxidos de Manganeso, Cromo, Renio y Osmio, se ha constituido como un método

Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **2002**, 2301-2323. f) Miura, K.; Hosomi, A. *Synlett* **2003**, 143-155. g) Wolfe, J. P.; Hay, M. B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 261-290.

³⁸ Para otras referencias recientes de aproximaciones basadas en otras estrategias, ver: a) Micalizio, G. C.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 461-464. b) Mertz, E.; Tinsley, J. M.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8035-8046. c) Pilli, R. A.; Riatto, V. B.; Vencato, I. *Org. Lett.* **2000**, 2, 53-56. d) Xiong, Z.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4831-4832. e) Angle, S. R.; Shaw, S. Z. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5227-5232. f) Sarkar, T. K.; Haque, S. A.; Basak, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1417-1419. g) Miles, S. M.; Marsden, S. P.; Leatherbarrow, R. J.; Coates, W. J. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6874-6882. h) Nair, V.; Mathai, S.; Varma, R. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1413-1414. i) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1057-1059. j) Lei, A.; He, M.; Wu, S.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3457-3460. k) Kim, H. C.; Woo, S. W.; Seo, M. J.; Jeon, D. J.; No, Z.; Kim, H. R. *Synlett* **2002**, 1691-1693. l) Smitrovich, J. H.; Woerpel, K. A. *Synthesis* **2002**, 2778-2785. m) Lee, E. en *Radicals in Organic Synthesis, Vol 2: Applications*; Renaud, P.; Sibi, M. P.; Eds. Wiley-VCH: Weinheim, 2001, 303-333. n) Ajamian, A.; Gleason, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4161-4164. o) Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12095-12096. p) Loh, T.-P.; Hu, Q.-Y.; Tan, K.-T.; Cheng, H.-S. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2669-2672. q) Cohen, F.; MacMillan, D. W. C.; Overman, L. E.; Romero, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1225-1228. r) Chakraborty, T. K.; Das, S.; Raju, T. V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4091-4093. s) Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5374-5375.

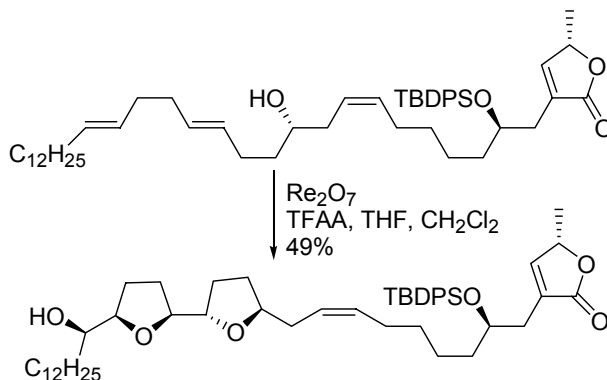
muy estereoselectivo de síntesis de tetrahidrofuranos. Se deben destacar los primeros ejemplos descritos por *Klein y Rojahn* en 1965 a partir de 1,5 dienos por tratamiento con KMnO_4 en medio básico³⁹ o dihidroxi alquenos con el empleo del reactivo de Collins (CrO_3 , piridina)⁴⁰ que conducían estereoselectivamente a tetrahidrofuranos con estereoquímica 2,5-*cis* (Esquema 2.2.3). El origen de esta marcada selectividad se justificó mediante la formación de especies cíclicas resultantes de la cicloadición [3+2] de la especie oxidante sobre el doble enlace. Sin embargo, los rendimientos conseguidos eran bastante bajos y el proceso no resultaba general.

Esquema 2.2.3



Sin embargo, el empleo de óxidos de Renio⁴¹ resultó ser un método más general y efectivo. Además, permitió controlar la estereoquímica relativa de tres centros estereogénicos según fueran las condiciones de reacción elegidas. El control estérico permitía acceder a tetrahidrofuranos de estereoquímica 2,5-*trans*, mientras que bajo condiciones de quelación se obtenían los productos 2,5-*cis*. Recientemente, *D'Souza y col.* han descrito una policiclación oxidante con trifluoroacetilperrenato que ha permitido acceder en un solo paso a la funcionalidad de bis-THF presente en la acetogenina *Rollidecina C*.^{41h}

Esquema 2.2.4



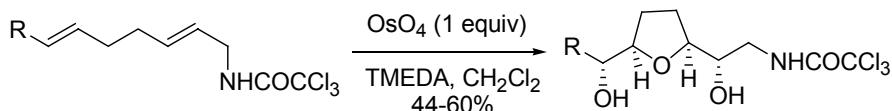
³⁹ Klein, E.; Rojahn, W. *Tetrahedron* **1965**, 21, 2353-2358.

⁴⁰ Walba, D. M.; Stoudt, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 727-730.

⁴¹ a) Tang, S.; Kennedy, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5299-5302. b) Tang, S.; Kennedy, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5303-5306. c) McDonald, F. E.; Towne, T. B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5750-5751. d) Towne, T. B.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6022-6028. e) Morimoto, Y.; Iwai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1633-1634. f) Morimoto, Y.; Iwai, T.; Kinoshita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6729-6797. g) Sinha, S. C.; Sinha, A.; Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12014-12015. h) D'Souza, L. J.; Sinha, S. C.; Lu, S.-L.; Keinan, E. J.; Sinha, S. C. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5255-5262.

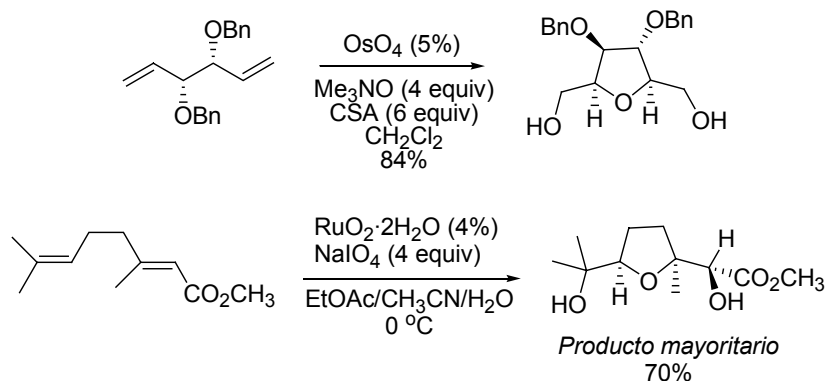
Durante un estudio acerca del efecto que tenían los enlaces de hidrógeno como directores en la dihidroxilación de dobles enlaces con OsO_4 , *Donohoe y col.* observaron que se producía la ciclación para dar el correspondiente anillo de tetrahidrofurano.⁴² Esta transformación (Esquema 2.2.5) resultó ser muy atractiva porque los rendimientos resultaron muy superiores a los obtenidos con los oxidantes de Renio y Manganese.

Esquema 2.2.5



Normalmente, este tipo de oxidaciones (KMnO_4 o CrO_3) requieren cantidades estequiométricas de los oxidantes mencionados y esto normalmente conduce a bajos rendimientos debido a la formación de múltiples productos de sobreoxidación durante la reacción. Recientemente, se han descrito condiciones que permiten llevar a cabo estas transformaciones sobre 1,5-dienos utilizando cantidades catalíticas de OsO_4 ⁴³ o de RuO_4 ⁴⁴ en presencia de Me_3NO o NaIO_4 como reoxidantes (Esquema 2.2.6).

Esquema 2.2.6



Otros métodos que han resultado muy efectivos en la síntesis enantioselectiva de tetrahidrofuranos son los basados en la epoxidación electrófila asimétrica de alquenos o dienos con posterior ciclación intramolecular sobre el epóxido catalizada por ácido, base o más recientemente en condiciones neutras⁴⁵. Muchos autores han basado sus métodos de construcción de tetrahidrofuranos en la epoxidación asimétrica de Sharpless. Por ejemplo, la epoxidación enantioselectiva de un 1,5-dieno en condiciones de Sharpless (*t*-BuOOH/ $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$, (+)-DET) seguido de tratamiento con NaOH condujo al tetrahidrofurano 2,5-*cis*. En este caso, una transposición de Payne proporcionó el hidroxilo libre necesario para la ciclación (Esquema 2.2.7, ec-1).⁴⁶ Otro ejemplo significativo es el descrito por *Nicolau y col.* en el que el

⁴² Donohoe, T. J.; Winter, J. J. G.; Helliwell, M.; Stemp, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 971-975.

⁴³ Donohoe, T. J.; Butterworth, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 948-951.

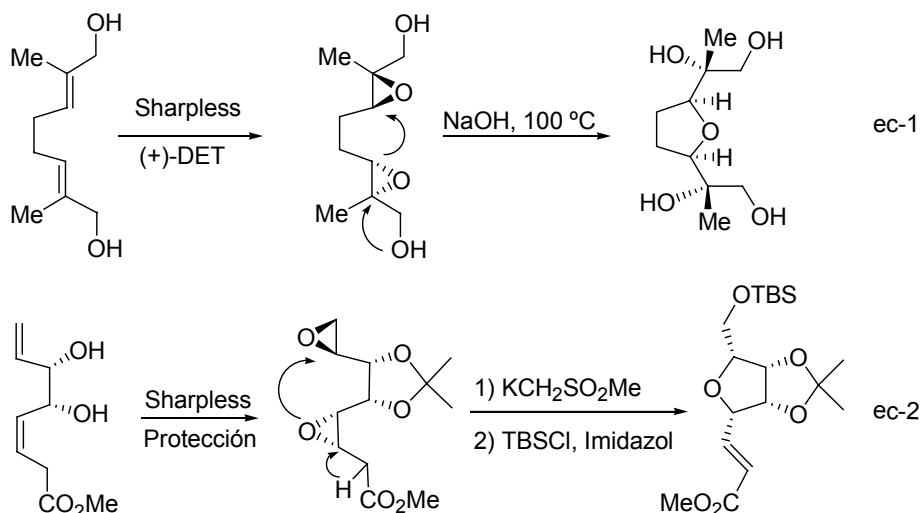
⁴⁴ a) Piccialli, V.; Cavallo, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4695-4699. Para un ejemplo más reciente, ver: b) Roth, S.; Göhler, S.; Cheng, H.; Stark, C. B. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4109-4118.

⁴⁵ a) Rigolet, S.; McCort, I.; Merrer, Y. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8129-8132. b) Narayan, R. S.; Sivakumar, M.; Bouhlef, E.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2489-2492.

⁴⁶ Hoye, T. R.; Jenkins, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1696-1698.

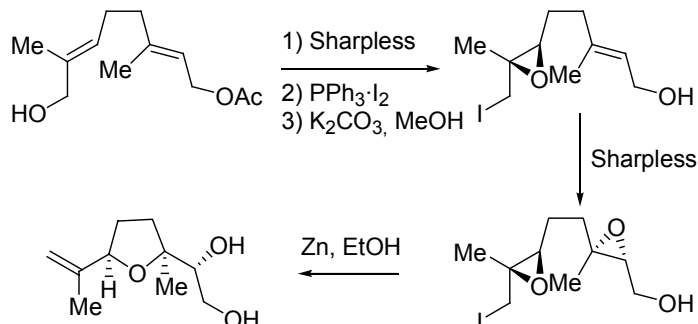
tratamiento básico del producto resultante de la epoxidación de Sharpless indujo la ciclación en cascada para llegar al tetrahidrofurano 2,5-*cis* (Esquema 2.2.7, ec-2).⁴⁷

Esquema 2.2.7



El grupo de *J. A. Marshall* ha descrito recientemente la eliminación-ciclación promovida por Zinc de 1-iodometil-1,5-bisepóxidos (obtenidos por epoxidación de Sharpless) para obtener la unidad de 2-vinil-5-(1-hidroxietil) tetrahidrofurano presente en los productos naturales *Uprolidias D y E* (Esquema 2.2.8).⁴⁸

Esquema 2.2.8



Otra herramienta importantísima a la hora de crear estereocentros oxigenados para la construcción de tetrahidrofuranos es la dihidroxilación asimétrica de Sharpless.⁴⁹ Algunos autores combinan la epoxidación asimétrica y la dihidroxilación asimétrica de Sharpless en pasos casi consecutivos de una misma síntesis. Por ejemplo, el grupo de *D. F. Taber* ha

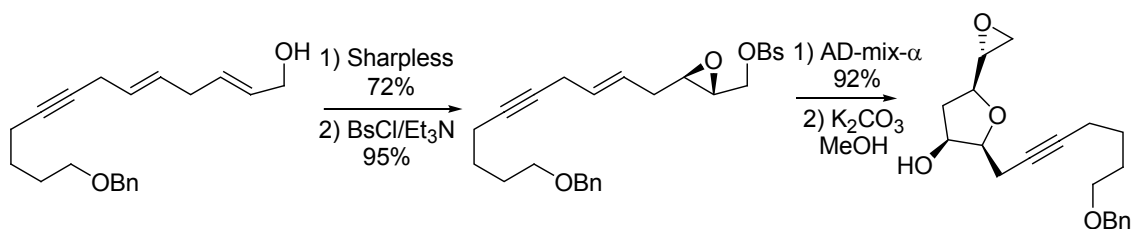
⁴⁷ Dolle, R. E.; Nicolau, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1691-1694.

⁴⁸ Marshall, J. A.; Chobanian, H. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1931-1933.

⁴⁹ Para ejemplos relacionados con esta estrategia, ver: a) Jan, S.-T.; Li, K.; Vig, S.; Rudolph, A.; Uckun, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 193-196. b) Ujjihara, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2039-2042. c) Li, K.; Vig, S.; Uckun, F. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2063-2066. d) Ley, S. V.; Brown, D. S.; Clase, J. A.; Fairbanks, A. J.; Lennon, I. C.; Osborn, H. M. I.; Stokes, E. S. E.; Wadsworth, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2259-2275. e) Dounay, A. B.; Florence, G. J.; Saito, A.; Forsyth, C. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1865-1874. f) Braddock, D. C.; Bhuvu, R.; Millan, D. S.; Pérez-Fuertes, Y.; Roberts, C. A.; Sheppard, R. N.; Solanki, S.; Stokes, E. S. E.; White, A. J. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445-448.

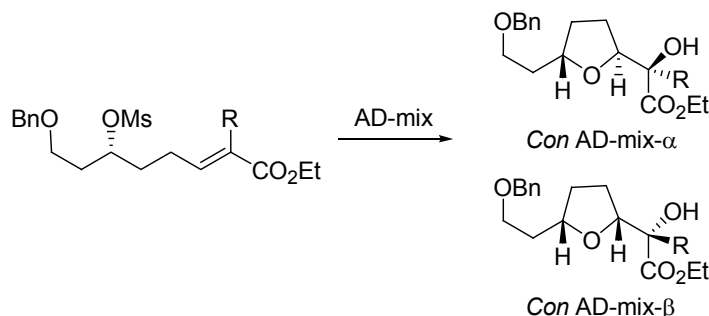
basado sus aproximaciones sintéticas a los llamados isofuranos (metabolitos del ácido araquidónico) en esta estrategia (Esquema 2.2.9).⁵⁰

Esquema 2.2.9



El grupo de *J. A. Marshall* ha empleado una secuencia tandem de dihidroxilación-ciclación S_N2 para la construcción de tetrahidrofuranos 2,5-*cis* y 2,5-*trans* disustituídos, aplicándolo a la síntesis del fragmento C6-C21 de la *Amfidinolida E*.⁵¹ De este ejemplo cabe destacar que para un mismo sustrato, la elección del reactivo permite acceder a una configuración (2,5-*cis* y 2,5-*trans*) u otra en el tetrahidrofurano final (Esquema 2.2.10).

Esquema 2.2.10



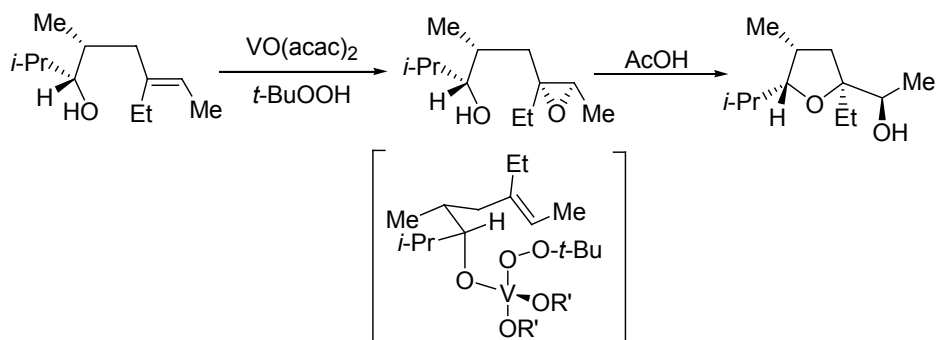
En 1978 *Kishi y col.* estudiaron ampliamente la epoxidación electrófila diastereoselectiva de alcoholes γ,δ -insaturados con *t*-BuOOH/VO(acac)₂ seguida de tratamiento en medio ácido, para la obtención estereoselectiva de tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos (Esquema 2.2.11).⁵² La inducción asimétrica remota en la epoxidación se debía a la coordinación entre el Vanadio, el peróxido y el sustrato a través del hidroxilo libre, adoptándose un estado de transición tipo silla de mínima energía.

⁵⁰ a) Taber, D. F.; Pan, Y.; Zhao, X. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7234-7240. b) Taber, D. F.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 926-933. Para un ejemplo reciente de esta estrategia en la síntesis de tetrahidrofuranos fusionados, ver: Pinacho Crisóstomo, F. R.; Padrón, J. M.; Martín, T.; Villar, J.; Martín, V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1910-1916.

⁵¹ a) Marshall, J. A.; Sabatini, J. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4819-4822. b) Marshall, J. A.; Schaaf, G.; Nolting, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5331-5333.

⁵² a) Furuyama, T.; Vranesic, B.; Negri, D. P.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 21, 2741-2744. b) Nakata, T.; Schmid, G.; Vranesic, B.; Okigawa, M.; Smith-Palmer, T.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2933-2935.

Esquema 2.2.12



Estas condiciones fueron usadas por otros muchos autores pero las selectividades obtenidas dependían en muchos casos del sustrato en concreto.⁵³ Gracias a todos esos estudios se pudieron extraer conclusiones que permitían predecir la estereoquímica en el tetrahydrofurano resultante en función de las interacciones estéricas en los estados de transición favorecidos.

En los últimos años, se han llevado a cabo modificaciones en este proceso que ha permitido la síntesis enantioselectiva de tetrahydrofuranos. Una de esas modificaciones ha sido la introducción de ligandos quirales en los complejos de Vanadio. El grupo de *J. Hartung* ha descrito la ciclación oxidante de alcoholes bishomoalílicos racémicos usando complejos de Vanadio con ligandos quirales tridentados (derivados del (1*R*,2*S*)-aminoindanol) con el fin de inducir altas regio- y diastereoselectividades. Sin embargo y a pesar de utilizar el ligando quiral el proceso proporcionó tetrahydrofuranos 2,5-*cis* racémicos como productos mayoritarios.⁵⁴

Más recientemente el grupo de *D. Toste* ha llevado a cabo, mediante el uso de ligandos quirales, la síntesis enantioselectiva de éteres cíclicos a través de una secuencia de resolución catalizada por Vanadio de alcoholes homoalílicos y bishomoalílicos, seguida de ciclación oxidante (Esquema 2.2.13). Con este método han podido acceder a tetrahydrofuranos altamente funcionalizados con muy buenas diastereoselectividades y excesos enantioméricos aplicándolo además a la síntesis total enantioselectiva del producto natural (-)-pantofuranoid *E*.⁵⁵

⁵³ a) Evans, D. A.; Polniaszek, R. P.; De Vries, K. M.; Guinn, D. E.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613-7630. b) Hashimoto, M.; Harigaya, H.; Yanagiya, M.; Shirahama, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2299-2311. c) Hanessian, S.; Cooke, N. G.; DeHoff, B.; Sakito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276-5290. d) Ujiara, K.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2039-2042.

⁵⁴ a) Hartung, J.; Drees, S.; Greb, M.; Schmidt, P.; Svoboda, I.; Fuess, H.; Murso, A.; Stalke, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2388-2408. b) Hartung, J. *Pure. Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1559-1576.

⁵⁵ Toste, D.; Blanc, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2096-2099.

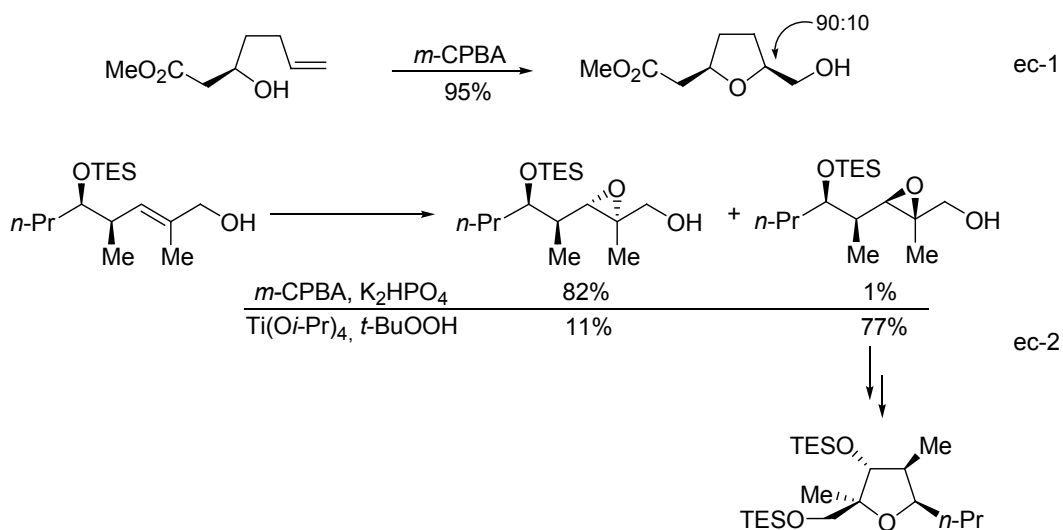
Reaction scheme showing the asymmetric epoxidation of allylic alcohols using a vanadium complex $[VO(Oi-Pr)_3]$ (10%) and ligand L_1 (11%) in O_2 , acetone, $30^\circ C$, TBHP, $CHCl_3$, t.a., catalyzed by CSA, t.a.

Top reaction: Starting material (allylic alcohol with a benzyl ether) reacts to form a cyclic epoxide product (d.r. 77:23, 89% ee).

Bottom reaction: Starting material (allylic alcohol) reacts to form a cyclic epoxide product (d.r. 95:5, 93% ee).

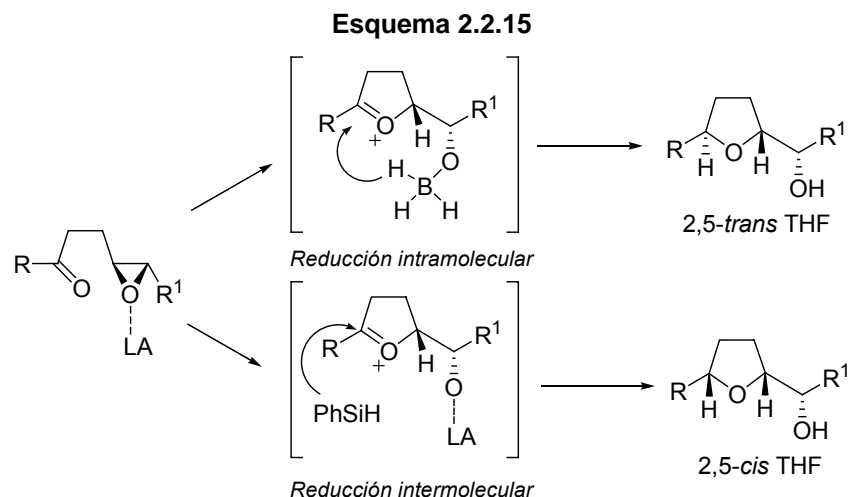
Structure of L_1 : A chiral ligand consisting of a 2,4,6-tri-*t*-butylphenyl group attached to a 2-hydroxy-3-methylbut-2-en-1-yl group via an imine bond.

Esquema 2.2.14

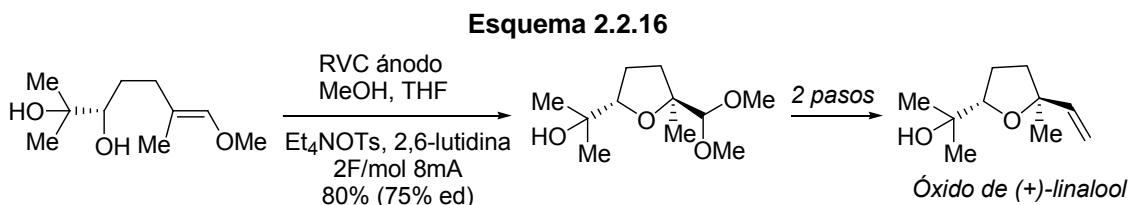


⁵⁷ Jung, M. E.; D'Amico, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12150-12158.

El grupo de *Chamberlin* también usó *m*-CPBA como agente epoxidante en su preparación de tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos a partir de γ,δ -cetoepóxidos.⁵⁸ Esta aproximación se basaba en la participación del átomo de oxígeno del carbonilo en la apertura del epóxido formado y posterior reducción del ión oxonio generado (Esquema 2.2.15). La reducción intramolecular del ión oxonio generado conducía mayoritariamente al isómero 2,5-*trans* mientras que la intermolecular originaba principalmente aunque con menor estereoselectividad el isómero *cis*.



Una aproximación interesante y que permite la introducción de carbonos cuaternarios en las posiciones 2 y 5 del anillo de tetrahidrofurano, es la reacción de acoplamiento intramolecular de cationes radicales de enol éteres y un alcohol nucleófilo mediante oxidación anódica.⁵⁹ Esta metodología ha sido empleada en la síntesis del óxido de (+)-*linalool* y en la del ácido (+)-*Nemorénsico*.



b) Métodos de ciclación electrófila de alcoholes γ,δ -insaturados o β,γ -insaturados.

La ciclofuncionalización de alcoholes homo- y bishomoalílicos y por adición de electrófilos blandos a olefinas constituye un método muy útil en síntesis de tetrahidrofuranos. En función del electrófilo empleado, podemos destacar la halociclación,⁶⁰ selenociclación,⁶¹ y

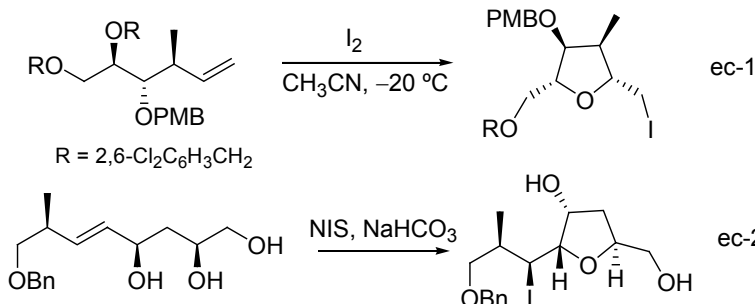
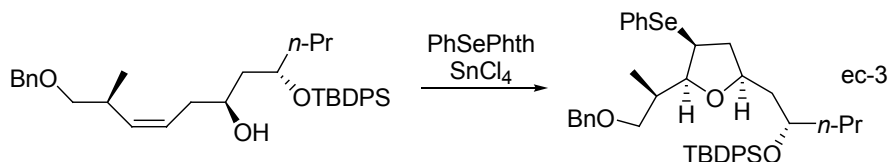
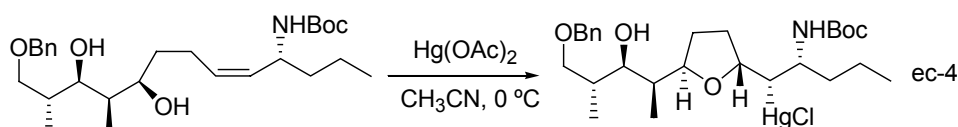
⁵⁸ a) Mulholland, R. L.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1082-1085. b) Fotsh, C. H.; Chamberlin, A. R. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4141-4147.

⁵⁹ a) Duan, S.; Moeller, K. D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2685-2688. b) Liu, B.; Duan, S.; Sutterer, A. C.; Moeller, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10101-10111.

⁶⁰ a) Rychnovsky, S. D.; Barlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3963-3964. b) Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Fenton, G.; Hayes, C. J.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 32, 6511-6514. c) Marek, I.; Lefrançois, J. M.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1747-1748. d) Barks, J. M.; Knight, D. W.; Seaman, C. J.; Weingarten, G. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 39, 7259-7262. e) Seepersaud, M.; Blumenstein, M.; Motoo, D.

mercuriciclación.⁶² Este tipo de reacciones permiten incorporar al heterociclo final grupos funcionales muy variados y versátiles que pueden utilizarse en posteriores transformaciones aunque en la mayoría de los casos se eliminan por reducción. En el esquema 2.2.17 pueden verse algunos ejemplos representativos de estos métodos.

Esquema 2.2.17

Halociclación⁶³Selenociclación⁶⁴Mercuriciclación⁶⁵

E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 53, 5711-5724. f) Zang, H.; Seepersaud, M.; Seepersaud, S.; Motoo, D. E. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2049-2058. g) Bedford, S. B.; Bell, K. L. E.; Bennet, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2143-2153. h) Bew, S. P.; Barks, J. M.; Knight, D. W.; Middleton, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4447-4451. i) Barks, J. M.; Weingarten, G. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3469-3476. j) Ferraz, H. M. C.; Sano, M. K.; Nunes, M. R. S.; Bianco, G. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4122-4126. k) Blandino, M.; McNelis, E. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3387-3390. l) Guindon, Y.; Soucy, F.; Yoakim, C.; Ogilvie, W. W.; Plamondon, L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8992-8996. m) Bravo, F.; Castellón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 507-516.

⁶¹ a) Hatakeyama, S.; Sakurai, K.; Saijo, K.; Tanako, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1333-1336. b) Gross, T.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3572-3573. c) Landais, Y.; Planchenault, D.; Weber, V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2987-2990. Para una revisión ver: d) Petragnani, N.; Stefani, H. A.; Valduga, C. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1411-1448.

⁶² a) Amouroux, R.; Folefoc, G.; Chastrette, F.; Chastrette, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2259-2262. b) Kang, S. H.; Lee, S. B. *Chem. Commun.* **1998**, 761-762. c) Andrey, O.; Glauzmann, C.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L. *Tetrahedron* **1997**, 53, 2835-2854. d) Andrey, O.; Durry, L.; Landais, Y.; Planchenault, D.; Weber, V. *Tetrahedron* **1997**, 53, 4339-4352. e) Fraser, B.; Perlmutter, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2896-2899.

⁶³ Para el ejemplo de ec-1 ver: White, J. D.; Wang, G.; Quaranta, L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4109-4112. Para el ejemplo de ec-2 ver: Nicolau, K. C.; Koftis, T. V.; Vyskocil, S.; Petrovic, G.; Tang, W.; Frederick, M. O.; Chen, D. Y.-K.; Li, Y.; Ling, T.; Yamada, Y. M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2859-2872.

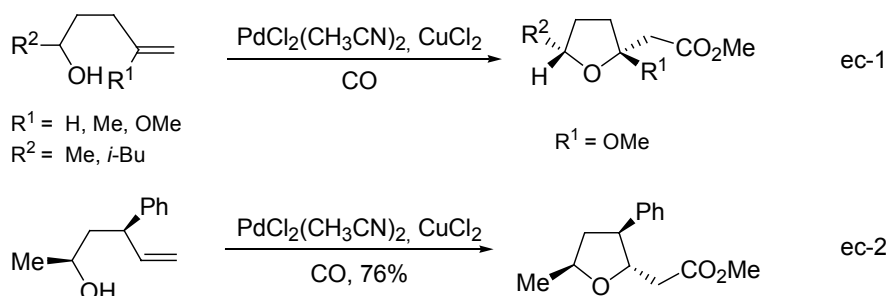
⁶⁴ Germany, O.; Kumar, N.; Thomas, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4969-4974.

⁶⁵ Fraser, B. H.; Mulder, R. J.; Perlmutter, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2857-2867.

c) Ciclaciones catalizadas por Paladio de alcoholes γ,δ insaturados.

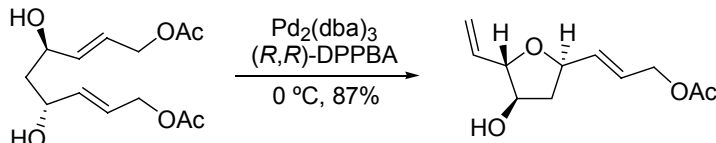
La oxycarbonilación intramolecular de alcoholes insaturados catalizada por Paladio también se ha aplicado en la síntesis estereoselectiva de tetrahidrofuranos. Por regla general la reacción transcurre con buenos rendimientos. Sin embargo, la estereoselectividad es notablemente dependiente del tipo de sustrato, siendo crítica la sustitución en el doble enlace.⁶⁶ Por ejemplo, para un alcohol homoalílico (Esquema 2.2.18), el proceso no era selectivo para $R^1 = H$ ó $R^1 = Me$ pero sí cuando $R^1 = OMe$ (ec-1). La sustitución en posición C-3 de la cadena de hidroxialqueno también condiciona la selectividad. De hecho, en función de la configuración de este estereocentro se puede predecir la estereoquímica 2,5-*cis* o 2,5-*trans* en el tetrahidrofurano (ec-2).⁶⁷

Esquema 2.2.18



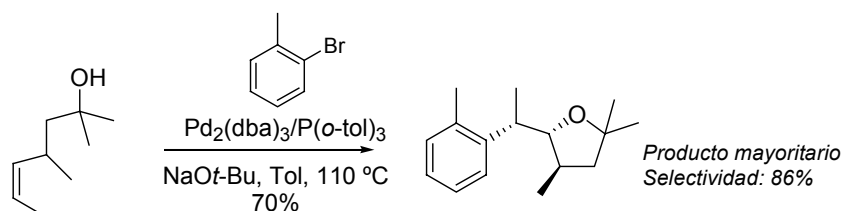
Burke y col.⁶⁸ han utilizado la química de Paladio en la desimetrización de un diol con simetría C_2 en presencia de (*R,R*)-DPPBA [ácido (difenilfosfino)benzoico] conduciendo estereoselectivamente al tetrahidrofurano *trans* con buen rendimiento (Esquema 2.2.19).

Esquema 2.2.19



Recientemente Wolfe y col.⁶⁹ han descrito la síntesis de tetrahidrofuranos altamente sustituidos a partir de alquenos con grupos hidroxilo en posición γ mediante reacciones de carboeterificación catalizadas por paladio.

Esquema 2.2.20



⁶⁶ a) Semmelhack, M. F.; Kim, C.; Bodurow, N. Z. C.; Sanner, W.; Dobler, W.; Meier, M. *Pure & Appl. Chem.* **1990**, 62, 2035-2040. b) Semmelhack, M. F.; Zhang, N. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4483-4485.

⁶⁷ a) McCormick, M.; Monahan, R.; Soria, J.; Goldsmith, D.; Liotta, D. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4485-4487.

b) Williams, D. A.; Meyer, K. G. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1303-1305.

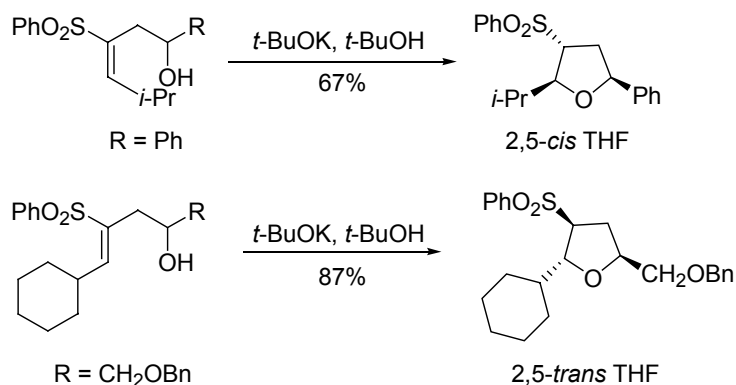
⁶⁸ Jiang, L.; Burke, S. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3411-3414.

⁶⁹ a) Hay, M. B.; Hardin, A. R.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3099-3107. b) Hay, M. B.; Wolfe, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2793-2796.

d) Métodos de construcción de tetrahidrofuranos que involucran al grupo sulfinilo o sulfonilo.

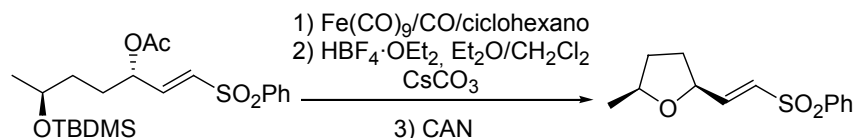
En primer lugar, deben mencionarse los trabajos de *Craig y col.* sobre las adiciones de Michael en medio básico (KO-*t*-Bu/*t*-BuOH) de β -hidroxi vinil sulfonas diferentemente sustituidas (Esquema 2.2.21).⁷⁰ La formación de los tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos transcurría con estereoselectividad de moderada a alta y buenos rendimientos. En estos casos, la estereoquímica relativa mayoritaria (2,5-*cis* o 2,5-*trans*) era claramente dependiente de la geometría del doble enlace de la vinil sulfona de partida así como del volumen estérico del sustituyente en posición homoalílica, R.

Esquema 2.2.21



El grupo de *Enders* describió la síntesis de tetrahidrofuranos a través de una cicloeterificación mediada por Fe(CO)₄.⁷¹ El cierre de anillo transcurría con transferencia de la quiralidad y retención de la configuración en el centro alílico adyacente a una vinil sulfona, aunque con bajos rendimientos (Esquema 2.2.22).

Esquema 2.2.22



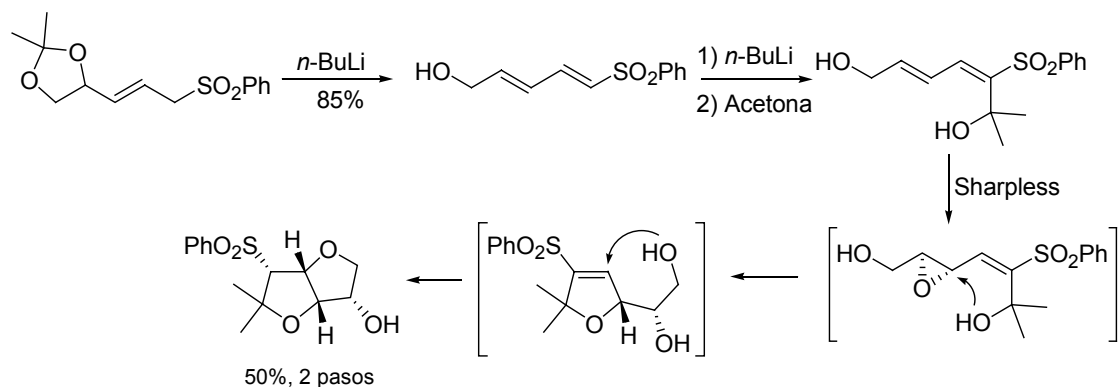
El grupo de *Díez y col.* ha explorado la síntesis y epoxidación de hidroxi sulfinil dienos.⁷² La apertura en medio básico (*n*-BuLi, -78 °C) de un sulfinil acetal derivado de manitol proporciona un sulfinil dienol. La condensación entre la especie litiada del sulfinil dieno con acetona condujo al diol. Este diol se transformó mediante epoxidación de Sharpless con L-(+)-DET en un sólo paso de reacción en el bistetrahidrofurano. Este proceso implica la epoxidación del doble enlace distal a la sulfona, ciclación por apertura del oxirano con inversión de la configuración y una segunda ciclación por adición tipo Michael del hidroxilo primario sobre la vinil sulfona con completa estereoselectividad (Esquema 2.2.23).

⁷⁰ Craig, D.; Ikin, N. J.; Mathews, W.; Smith, A. M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13471-13494.

⁷¹ Enders, D.; Nguyen, D. *Synthesis* **2000**, 2092-2098.

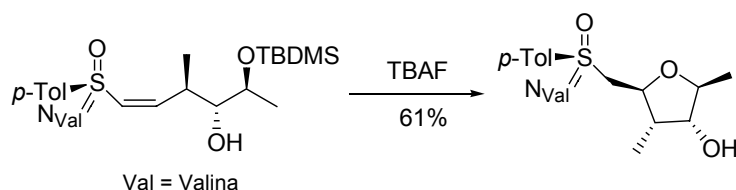
⁷² a) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Bastida, A. J.; San Feliciano, S. G.; Díez, D.; Goodman, J. M. *Synlett* **1998**, 1361-1363. b) Urones, J. G.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; San Feliciano, S. G.; Coca, R.; Díez, D. *Synlett* **1998**, 1364-1365. c) Díez, D.; Beneitez, M. T.; Marcos, I. S.; Garrido, N. M.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymetry* **2002**, 13, 639-646.

Esquema 2.2.23



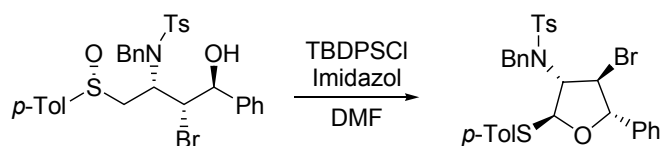
Reggelin y col. demostraron que este tipo de adiciones de Michael también se podían llevar a cabo sobre vinil sulfoximinas diferentemente sustituidas conduciendo estereoselectivamente a los correspondientes tetrahidrofuranos tri- y tetrasustituidos con buenos rendimientos (Esquema 2.2.24).⁷³

Esquema 2.2.24



Recientemente se ha descrito una novedosa transformación de δ -hidroxi sulfóxidos en tetrahidrofuranos mediante una reacción tipo Pummerer promovida por silicio.⁷⁴ La formación del anillo de tetrahidrofurano se puede explicar mediante una coordinación del oxígeno del sulfóxido al átomo de silicio para dar una sal de sulfoxonio. Mediante una eliminación del grupo OTBDPS de esta sal, se forma el ion sulfonio que puede sufrir ataque intramolecular por el grupo hidroxilo en posición δ . El producto observado es el que minimiza en el estado de transición las interacciones estéricas entre el sustituyente en C-3 y el grupo sulfenilo (Esquema 2.2.25).

Esquema 2.2.25



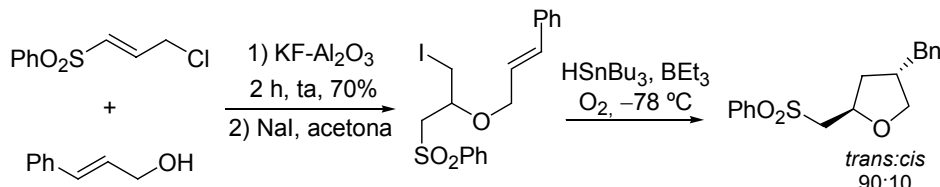
Las ciclaciones radicalicas también han sido utilizadas con éxito en la síntesis de éteres cíclicos oxigenados. Uno de los primeros ejemplos, que además implica también al grupo

⁷³ a) Reggelin, M.; Weinberger, H.; Heinrich, T. *Liebigs Ann. Recueil*. **1997**, 1881-1886. b) Reggelin, M.; Zur, C. *Synthesis* **2000**, 1-64. c) Reggelin, M.; Gerlach, M.; Vogt, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 5, 1011-1031. d) Reggelin, M.; Heinrich, T. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1998**, 37, 2883-2886. Para otra aplicación de sulfoximinas en síntesis de tetrahidrofuranos en sistemas bicíclicos, ver: e) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 623-625.

⁷⁴ Raghavan, S.; Rajender, M. A.; Rasheed, A.; Reddy, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8253-8256.

sulfonylo, es el descrito por *Petrini y col.*⁷⁵ Este método parte de la adición conjugada de alcoholes alílicos y 2-propinílicos sobre 3-halo-1-fenilsulfonylprop-1-enos en presencia de $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ y sustitución de Cl por I. Las especies resultantes, fueron cicladas de manera eficaz usando hidruro de tributilestaño (HSnBu_3) para dar los tetrahidrofuranos 2,4-disustituídos (Esquema 2.2.26).

Esquema 2.2.26



El grupo de *E. Lee* ha demostrado que la ciclación radicalica de β -alcoxiacrilatos es un método muy útil para la preparación estereoselectiva de tetrahidrofuranos 2,5-*cis* disustituídos y también de tetrahidropiranos 2,6-*cis* disustituídos.⁷⁶ En los últimos años, este grupo ha descrito una variante del mismo método que les ha permitido acceder a tetrahidrofuranil alilcarbinos usando β -alcoxivinil sulfóxidos como sustratos para la ciclación radicalica.⁷⁷ Este proceso ya había sido estudiado previamente por *Malacria y col.*⁷⁸ con sustratos más sencillos y con buenas selectividades. *Lee y col.* partieron de β -alcoxivinil sulfóxidos preparados a partir de alcoholes secundarios buscando una doble estereoselección que produjera una mayor estereoselectividad. Partiendo de un derivado de ácido málico por reacción con etinil *p*-tolil (*S*)-sulfóxido y con su enantiómero etinil *p*-tolil (*R*)-sulfóxido prepararon los cuatro vinil sulfóxidos posibles en los que variaba la geometría del doble enlace y la configuración del átomo de azufre. Independientemente del sustrato elegido, la reacción de ciclación radicalica condujo con buenos rendimientos y excelentes estereoselectividades a los tetrahidrofuranos 2,5-*cis* disustituídos, que fueron transformados en alil carbinos mediante reacción de Pummerer y posterior alilación (Esquema 2.2.27). Esta metodología ha sido utilizada con éxito para la síntesis de tetrahidrofuranos presentes en productos naturales pertenecientes a la familia de las acetogeninas del género *Annonaceous*.⁷⁹

⁷⁵ Giovanni, R.; Petrini, M. *Chem. Commun.* **1997**, 1829-1830.

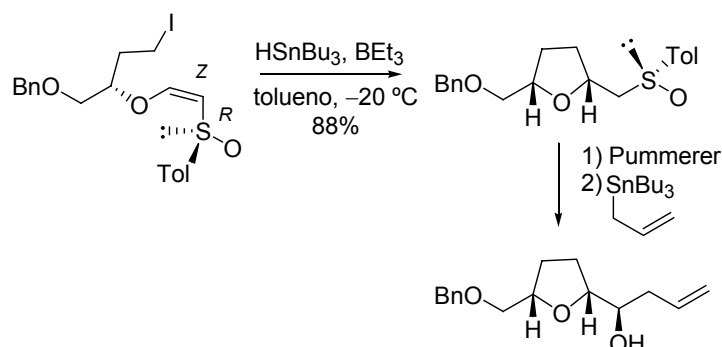
⁷⁶ a) Lee, E.; Tae, J. S.; Lee, C.; Park, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4831-4834. b) Lee, E.; Tae, J. S.; Chong, Y. H.; Park, C. M.; Yun, M.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 129-132. c) Lee, E.; Park, C. M.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 293. d) Lee, E.; Jeong, J.-W.; Yu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7765-7768. e) Lee, E.; Choi, S. J. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1127-1128. Para una aproximación reciente a dihidropiranos fusionados basada en la ciclación reductora inducida por Sml_2 de β -alcoxi vinil sulfonas, ver: f) Kimura, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 43-46.

⁷⁷ Keum, G.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1895-1897.

⁷⁸ Zahouily, M.; Journet, M.; Malacria, M. *Synlett* **1994**, 366-368.

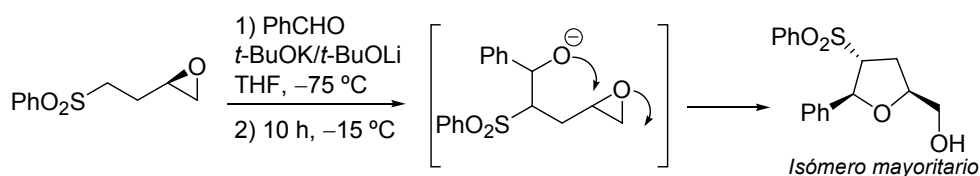
⁷⁹ a) Hwang, C. H.; Deum, G.; Sohn, K. I.; Lee, D. H.; Lee, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6621-6623. b) Keum, G.; Hwang, C. H.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10396-10399. Para un ejemplo de esta misma estrategia partiendo de β -alcoxivinil sulfonas, ver: c) Evans, P. A.; Manangan, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8165-8168.

Esquema 2.2.27



Otra aproximación reciente a tetrahidrofuranos 2,5-disustituídos es la reacción con aldehídos aromáticos del carbanión derivado de la 3,4-epoxibutil fenil sulfona, formado en presencia de *tert*-butóxidos de litio y de potasio.⁸⁰ La formación inicial de los aductos de tipo aldol no es diastereoselectiva, pero es un proceso reversible por lo que la formación del diastereómero mayoritario está controlada por las velocidades relativas de ciclación. Hay que destacar que la configuración del estereocentro en el oxirano de partida se invierte en el proceso S_N2, y se crean dos nuevos estereocentros de forma diastereoselectiva.

Esquema 2.2.28



2.2.2. Antecedentes de epoxidación.

Los epóxidos ópticamente activos son fragmentos importantes en síntesis orgánica debido a su gran versatilidad.⁸¹ Por ejemplo, los monoepóxidos de 1,3-dienos y eninos conjugados son intermedios sintéticos de gran valor gracias a la apertura regioselectiva del anillo con diversos nucleófilos.⁸² En concreto, las transformaciones estereoselectivas mediadas por paladio y cobre sobre vinil oxiranos han sido objeto de numerosos estudios.⁸³

Además, los epóxidos forman parte de la estructura de numerosos productos naturales y compuestos con actividad biológica y están presentes en el metabolismo de muchos compuestos alifáticos y aromáticos de plantas y organismos vivos.⁸⁴ De entre las familias más importantes de compuestos que contienen epóxidos quirales en su estructura se pueden

⁸⁰ Makosza, M.; Barbasiewicz, M.; Krajewski, D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2945-2948.

⁸¹ Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds. New York, 1991, Vol. 7, pp 389.

⁸² a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*; VCH Publishers, Inc.: New York, 1989, p 505-520. b) Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629-656.

⁸³ a) Trost, B. M.; Molander, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5969-5972. b) Marshall, J. A. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1503-1511.

⁸⁴ Katsuki, T. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, 140, 189-214.

destacar los atrayentes sexuales de los parásitos Lepidópteros,⁸⁵ los leucotrienos⁸⁶ y las sustancias de autodefensa contra la pyricularia del arroz.⁸⁷

En las últimas décadas, se ha tratado de desarrollar rutas eficientes para la síntesis de epóxidos enantio- o diastereo-enriquecidos. A pesar del desarrollo de una gran variedad de métodos de epoxidación, el acceso a epóxidos quirales con elevados excesos enantioméricos sigue siendo un importante objetivo, tal vez porque no existe todavía un solo método que sea realmente general.

- **Epoxidación diastereoselectiva.**

La gran mayoría de las epoxidaciones diastereocontroladas se basan en efectos de direccionalidad que favorecen la aproximación del reactivo por la cara que contenga un grupo funcional polar.⁸⁸ En ausencia de un elemento director, la reacción normalmente tiene lugar por la cara con menor impedimento estérico, como lo demuestran estudios de análisis conformacional que permiten predecir la selectividad π -facial de reacciones con sustratos flexibles.⁸⁹ En sistemas desprovistos de grupos que discriminen estéricamente una de las dos caras, se han llevado a cabo estudios que han evidenciado que tanto efectos hiperconjugativos⁹⁰ como interacciones electrostáticas (polares)⁹¹ entre el reactivo y el sustrato, juegan un importante papel en la selectividad.

Como ejemplo de estos interesantes estudios podemos citar el trabajo llevado a cabo por Fehr sobre sustratos cíclicos con uno o más centros quirales,⁹² donde examinan la relación entre la electrofilia del reactivo (perácido) y la selectividad π -facial. En todos los casos estudiados encontraron que cuanto más fuerte era el perácido utilizado, mayor era la selectividad *sin*. Estos resultados se racionalizaron por un incremento en las interacciones electrostáticas entre el alqueno y el perácido. Cuando el único centro asimétrico era el alílico (AL) se observaba una selectividad favorable *sin*, más acentuada cuanto mayor era la fortaleza del reactivo y que en algunos casos variaba sustancialmente dependiendo del disolvente

⁸⁵ Wong, J. W.; Underhill, E. W.; McKenzie, S. L.; Chisholm, M. D. *J. Chem. Ecol.* **1985**, *11*, 726.

⁸⁶ Rokach, J.; Guindon, Y.; Young, R. N.; Adams, J.; Atkinson, J. G. *The Total Synthesis of Natural Products*, Vol.7; Wiley: New York, 1988 pp 141-273.

⁸⁷ Yadav, J. S.; Radhakrishna, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5825-5832.

⁸⁸ a) Kocovsky, P.; Sary, P. I. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3236-3243. b) Mohamadi, F.; Spees, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1309-1310. c) Armstrong, A.; Barsanti, P. A.; Clarke, P. A.; Wood, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6155-6158. d) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

⁸⁹ a) Rickborn, B.; Lwo, S.-Y. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2212-2216. b) Vedejs, E.; Gapinski, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5058-5061. c) Schreiber, S. L.; Sammakia, T.; Hulin, B.; Schulte, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2106-2108. d) Berti, G. *Top. Stereochem.* **1973**, *7*, 93-251.

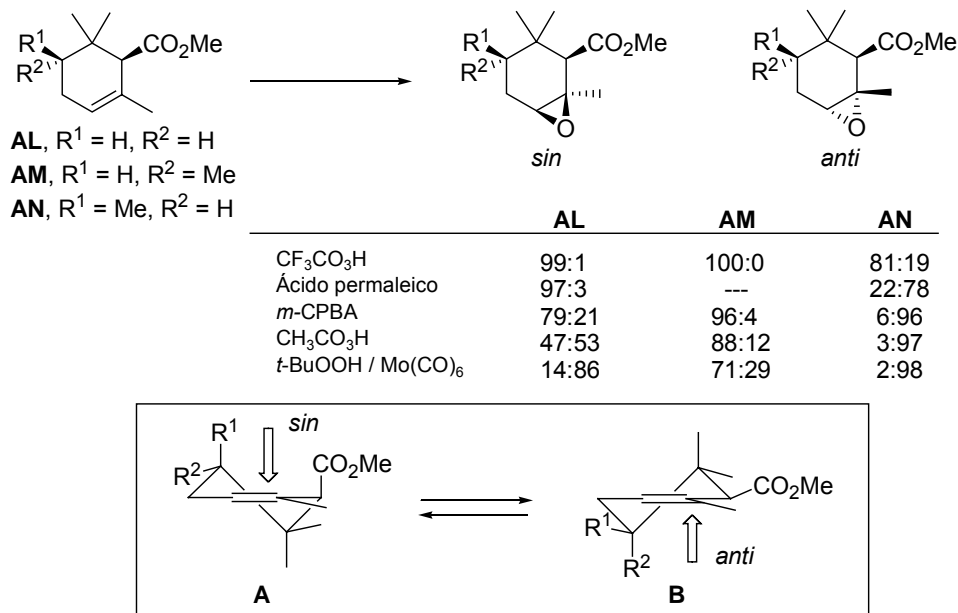
⁹⁰ a) Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5874-5875. b) Lau, J.; Gonikberg, E. M.; Hung, J. W.; le Noble, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11421-11425. c) Paquette, L. A.; Wells, G. J.; Böhm, M. C.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7122-7123.

⁹¹ a) Wu, J. D.; Li, Y.; Na, J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4625-4628. b) Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7396-7398. c) Bowden, K.; Grubbs, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 171-177.

⁹² Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2407-2409.

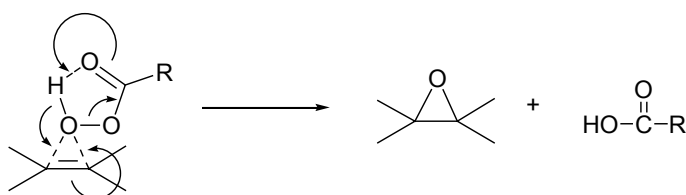
utilizado en la reacción, o se invertía al utilizar *t*-BuOOH/Mo(CO)₆ (Esquema 2.2.29). En el caso en que existiera un centro quiral adicional en el centro homoalílico, éste gobernaba completamente la diastereoselección del proceso por factores estéricos, estando favorecido el estado de transición **A** para **AM** y el **B** para **AN** disponiendo en cada caso el grupo metilo en ecuatorial, excepto para CF₃CO₃H, más reactivo, donde se mantenía una selectividad mayoritaria *sin*.

Esquema 2.2.29



Los reactivos epoxidantes más comúnmente utilizados son los perácidos⁹³ (*m*-CPBA, MMPP,⁹⁴ CH₃CO₃H, CF₃CO₃H, etc.) que actúan como electrófilos en la reacción y por lo tanto reaccionan con olefinas ricas en electrones. Se ha demostrado que no intervienen especies iónicas en el proceso, por lo que se piensa que la oxidación es un proceso concertado (Esquema 2.2.30) que genera el correspondiente epóxido y el ácido derivado del reactivo.⁹⁵

Esquema 2.2.30



Los ácidos peroxycarboximídicos [R-C(=NH)OOH] o reactivos de *Payne*⁹⁶ se generan *in situ* a partir de nitrilos y H₂O₂ y permiten llevar a cabo la reacción de epoxidación en condiciones básicas (KHCO₃ o K₂CO₃, MeOH). En algunas ocasiones, estas condiciones conducen mayoritariamente al isómero contrario al que se obtendría con perácidos debido a

⁹³ Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH: Weinheim, 1989, pp 456-461.

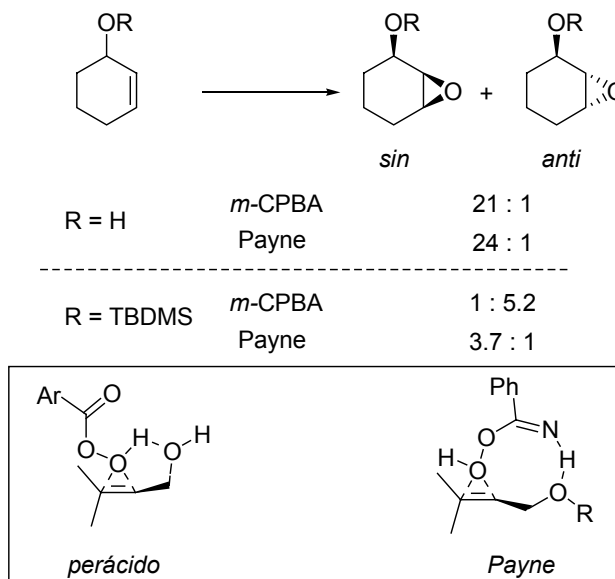
⁹⁴ Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummmerson, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. *Synthesis* **1987**, 1015-1016.

⁹⁵ Woods, K. W.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6281-6283.

⁹⁶ Payne, G. B. *Tetrahedron* **1962**, 18, 763-765.

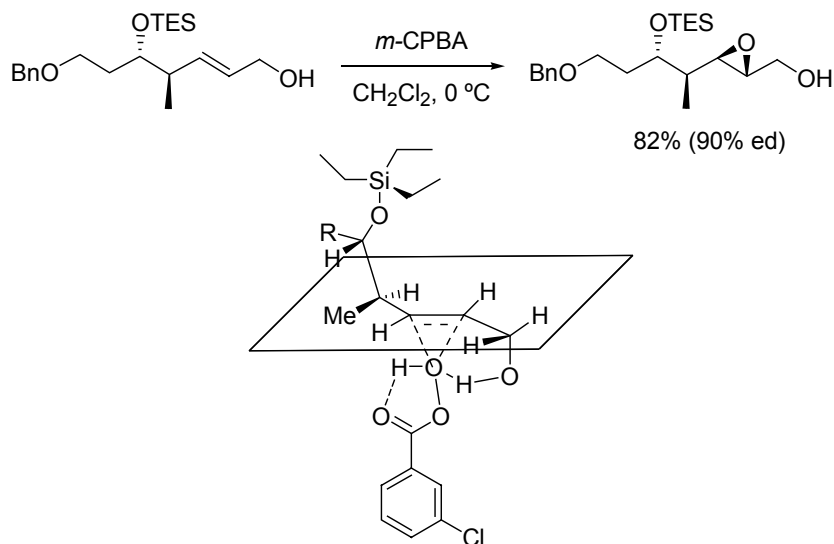
una mayor interacción de enlace de hidrógeno del NH del reactivo con el heteroátomo (O) del sustrato aunque éste se encuentre electrónicamente desfavorecido (Esquema 2.2.31).⁹⁷

Esquema 2.2.31



Se ha observado que en ocasiones la presencia de grupos protectores en la molécula puede afectar a la diastereoselectividad de la epoxidación. Por ejemplo, cuando el alcohol en posición homoalílica se encontraba protegido como MOM (Esquema 2.2.32) se obtenía sólo un 18% de exceso diastereomérico. Cuando el protector era el grupo TES se obtenía el epóxido con un 82% de rendimiento y un 90% de exceso diastereomérico debido a la entrada del reactivo epoxidante por la cara opuesta a la de dicho grupo.⁹⁸

Esquema 2.2.32

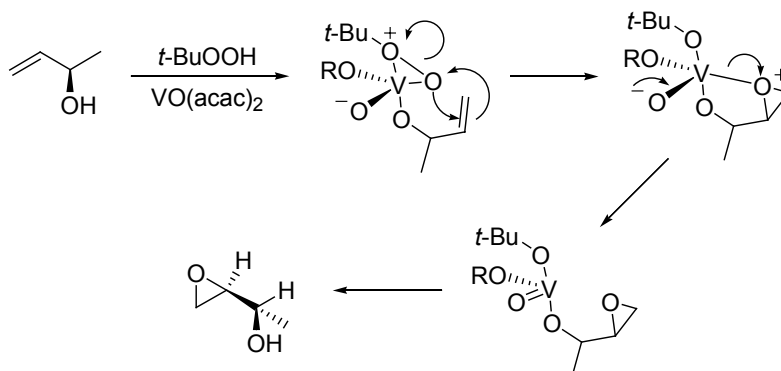


⁹⁷ Bachmann, C.; Gesson, J.-P.; Renoux, B.; Tranoy, I. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 379-382.

⁹⁸ Marayama, K.; Ueda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 39, 4517-4520.

El hidroxilo de alcoholes homoalílicos y sobre todo alílicos puede coordinarse a metales como vanadio, titanio o molibdeno y éstos a su vez al reactivo oxidante *t*-BuOOH, dirigiendo la entrada del reactivo por una de las dos caras del doble enlace (Esquema 2.2.33). Esta aproximación basada en la epoxidación catalizada por metales de transición fue introducida por el grupo de Sharpless.⁹⁹

Esquema 2.2.33



Otros reactivos ampliamente utilizados en reacciones de epoxidación han sido los dioxiranos que presentan una alta reactividad tanto para olefinas ricas como deficientes en electrones, bajo condiciones neutras.¹⁰⁰ Los dioxiranos se sintetizan a partir de oxono (2:1:1 KHSO₅ : K₂SO₄ : KHSO₄) y una cetona pero su aislamiento resulta muy engorroso, lo cual limita su utilidad práctica. Por este motivo, se han sugerido a lo largo de los años numerosas alternativas a su síntesis como es su preparación *in situ*.¹⁰¹

En las epoxidaciones diastereoselectivas el efecto de una sustitución alílica ha sido ampliamente estudiado, pero sólo existen algunos ejemplos donde el grupo director se encuentra más alejado del doble enlace. Recientemente el grupo de Adam y col.¹⁰² ha publicado que oxazolidinas diferentemente sustituidas con una olefina presentan una diastereoselectividad muy elevada en la epoxidación con dimetildioxirano, *m*-CPBA y oxígeno singlete. En el esquema 2.2.34 se muestra un ejemplo representativo de este estudio, para el que la selectividad se explicaba en términos de enlace de hidrógeno entre el grupo NH de la urea y el reactivo epoxidante. Esto se justificó llevando a cabo la metilación del NH, impidiendo así el enlace de hidrógeno. Se observó en este caso una selectividad inversa debido a la repulsión entre el reactivo y la funcionalidad urea.

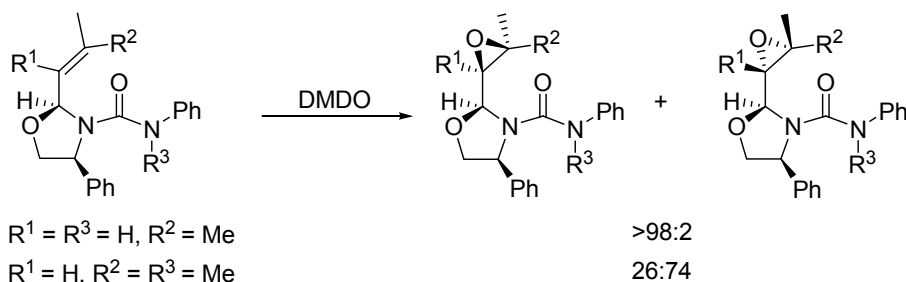
⁹⁹ a) Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137. b) Rossiter, B. E.; Verhoeven, T. R.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 4729-4732.

¹⁰⁰ a) Adam, W.; Curci, R.; Edward, J. O. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 205-211. b) Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187-1201. c) Curci, R. In *Advances in Oxygenated Processes*; Baumstark, A. L., Ed.; JAI Press: Greenwich, CT, 1990; Vol. 2, pp 1. d) Adam, W.; Hadjarapoglou, L. P.; Curci, R.; Mello, R. En *Organic Peroxides*; Ando, W., Ed.; J. Wiley & Sons: New York, 1992; Capítulo 4. e) Adam, W.; Hadjarapoglou, L. P. En *Topics in Current Chemistry*; Springer-Verlag: Berlin, 1993; Vol. 164, pp 45.

¹⁰¹ Para la destilación de una disolución de acetona y oxono (en un aparato especial), ver: a) Murray, R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853. b) Mello, R.; Fiorentino, M.; Sciacovelli, O.; Curci, R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3890-3891. c) Mello, R.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6749-6757. Para otros métodos, ver: d) Murray, R. W.; Singh, M.; Jeyaraman, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1346-1351. e) Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887-3889.

¹⁰² Adam, W.; Schambony, S. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 79-82.

Esquema 2.2.34

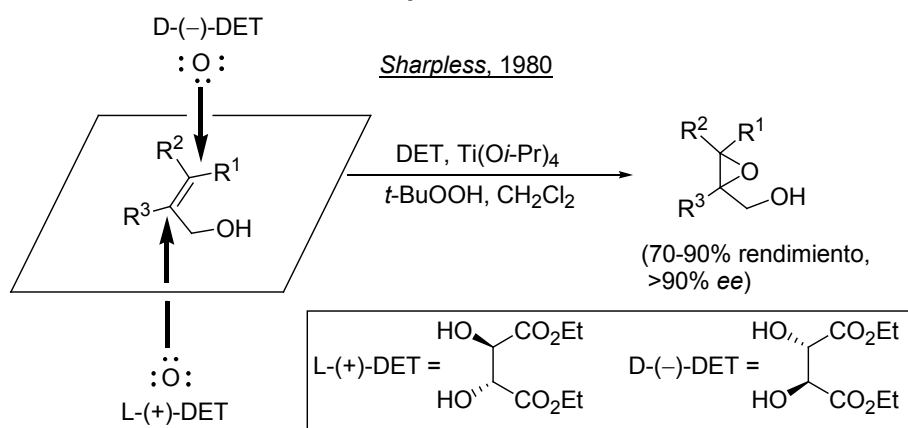


- **Epoxidación enantioselectiva.**

Debido a la creciente necesidad a principios de los años 80 por desarrollar métodos enantioselectivos, los químicos sintéticos se fijaron en la oxidación de olefinas como uno de los procesos sobre los que intentar estas variantes. Antes de 1980 ya se había conseguido realizar alguna reacción de oxidación enantioselectiva de olefinas, sin embargo el mayor exceso enantiomérico descrito no superaba el 35%.¹⁰³ Fue en 1980 cuando *Katsuki* y *Sharpless* llevaron a cabo el mayor avance en este campo y en el de la síntesis asimétrica en general.¹⁰⁴ Consiguieron excesos enantioméricos superiores al 90% en la epoxidación de alcoholes alílicos basada en el par titanio/tartrato. El descubrimiento y desarrollo de esta reacción conocida como “Epoxidación de Sharpless”¹⁰⁵ fue el factor determinante en la concesión del Premio Nobel de Química al *Prof. Sharpless* en el año 2001.¹⁰⁶

Este método permite acceder de forma efectiva a cada enantiómero de un epóxido partiendo de un alcohol alílico usando cantidades subestequiométricas de titanio y tartrato (Esquema 2.2.35).¹⁰⁷

Esquema 2.2.35



¹⁰³ Kagan, H. B.; Mimoun, H.; Mark, C.; Schurig, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 485-486.

¹⁰⁴ Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.

¹⁰⁵ a) Hanson, R. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* 1922-1925. b) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; p 101.

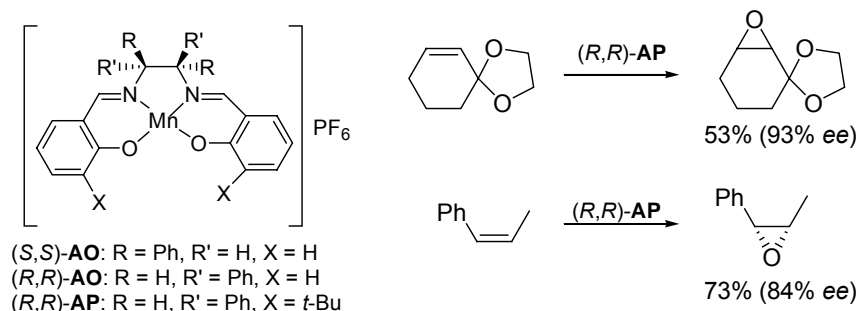
¹⁰⁶ Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2024-2032.

¹⁰⁷ Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; New York, 1991, vol. 7, pp 389.

La principal restricción y la mayor limitación de este método era la necesaria presencia de un grupo funcional hidroxilo para la epoxidación de cualquier olefina. Una década después se consiguió de forma satisfactoria salvar esta dificultad cuando *Eric Jacobsen*¹⁰⁸ y *Tsutomu Katsuki*¹⁰⁹ anunciaron independientemente el desarrollo de sistemas catalíticos para la epoxidación asimétrica de alquenos no funcionalizados usando complejos de manganeso-salen.¹¹⁰ Con excesos enantioméricos superiores al 90%, este método supuso el siguiente mayor avance en la epoxidación asimétrica.¹¹¹

Jacobsen y col. describieron los primeros ejemplos de epoxidación de olefinas con sustituyentes alquílicos y arílicos con las mayores enantioselectividades para sistemas catalíticos no enzimáticos usando complejos Mn(salen).¹⁰⁸ Sintetizaron los catalizadores **AO** y **AP** en tres pasos partiendo de los dos enantiómeros del 1,2-diamino-1,2-difeniletano y el derivado apropiado de salicilaldehído. Las reacciones de epoxidación se llevaron a cabo al aire con iodosilmesitileno como fuente de oxígeno y usando 1-8 mol% de catalizador. Cabe destacar que en el caso del *cis*- β -metilestireno el exceso enantiomérico obtenido superó al anteriormente descrito en un 40%.¹¹²

Esquema 2.2.36



Poco después, *Katsuki y col.* publicaron los primeros resultados obtenidos usando los complejos Mn(salen) desarrollados en su laboratorio que introducían nuevos centros quirales.

¹⁰⁸ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803.

¹⁰⁹ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345-7348.

¹¹⁰ Para ver los primeros estudios de epoxidación catalítica con complejos salen aquirales, ver: a) Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2309-2320. b) Samsel, E. G.; Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7606-7617. Para una revisión de aplicaciones en procesos asimétricos de complejos quirales Metal(salen), ver: c) Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Topics Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 123-152.

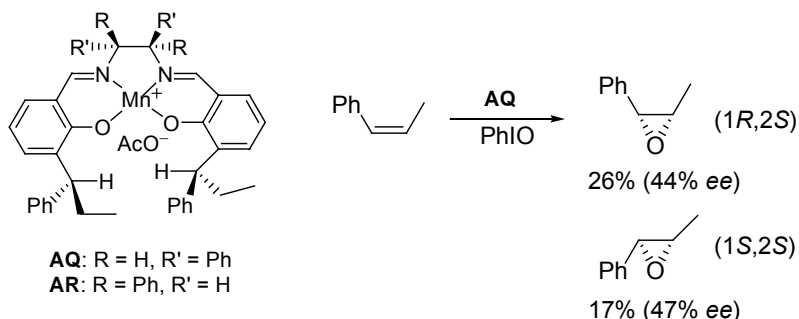
¹¹¹ Para revisiones, ver: a) Katsuki, T. *Synlett* **2003**, 281-297. b) Katsuki, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 131. c) Katsuki, T. *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; p 287. d) Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 603-619. e) Katsuki, T. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *113*, 87-107. f) ref. 84. g) Jacobsen, E. N.; Wu, M. H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: New York, 1999; Capítulo 18.2, p 649. h) Jacobsen, E. N. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Hegedus, L. S., Eds.; Elsevier: New York, 1995; Vol. 12, p 1097. i) Jacobsen, E. N. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993; p 159. j) Dalton, C. T.; Ryan, K. M.; Wall, V. M.; Bousquet, C.; Gilheany, D. G. *Top. Catal.* **1998**, *5*, 75-91. k) Canali, L.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85-93. l) Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Umani-Ronchi, A. *Chem. Commun.* **2002**, 919-927. m) McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563-1602.

¹⁰⁸ Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803.

¹¹² Unos años más tarde se demostró que la adición de sales de amonio cuaternarias favorecía la obtención de epóxidos *trans* a partir de alquenos *cis* con buenas enantioselectividades: Chang, S.; Galvin, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6937-6938.

Esta variante podría proporcionar una mayor inducción asimétrica dada la cercanía de estos centros al metal y por tanto al centro de reacción. Se realizaron las reacciones de epoxidación sobre *cis* y *trans* β -metilestireno y sobre dihidronaftaleno con los complejos **AQ** y **AR** y usando iodosobenceno como oxidante final. Los excesos enantioméricos fueron inferiores a los conseguidos por *Jacobsen* para los mismos sustratos. Por ejemplo (Esquema 2.2.37), para el *cis*- β -metilestireno el exceso fue del 44% (epóxido de configuración 1*R*,2*S*) y se pudo detectar y aislar también el epóxido de configuración (1*S*,2*S*) con un exceso enantiomérico del 47% lo que hacía pensar en un posible mecanismo radicalico de la reacción.¹⁰⁹ Poco después de la publicación de estos primeros resultados este mismo grupo publicó el desarrollo de una nueva familia de catalizadores con pequeñas modificaciones respecto a **AQ** y **AR**. De esta forma consiguieron mejorar ligeramente sus propios resultados, introduciendo el uso de aditivos en la reacción (*N*-óxido de piridina) elevando por ejemplo el exceso enantiomérico de la epoxidación del dihidronaftaleno hasta un 83%.¹¹³

Esquema 2.2.37



Jacobsen y *col.* introdujeron dos nuevas variantes en el catalizador casi de forma simultánea. La primera fue la introducción de grupos *terc*-butilo en posición *para* del anillo aromático y en segundo lugar la modificación del puente diimino mediante la síntesis del catalizador usando *trans*-1,2-diaminociclohexano.¹¹⁴ De esta forma se consiguió guiar la aproximación de la olefina al enlace oxo-metal de forma que se evitaran los grupos voluminosos por las aproximaciones **a**, **b** y **c** (Esquema 2.2.38). La aproximación **d** resultaba ser la favorecida y los sustituyentes de la olefina se disponían de forma que el grupo más grande se alejara del protón axial del puente diimino fijándose así la selectividad facial de la epoxidación.¹¹⁵ Las reacciones se llevaron a cabo con NaClO¹¹⁶ (lejía comercial) como fuente

¹⁰⁹ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7345-7348.

¹¹³ Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 481-494.

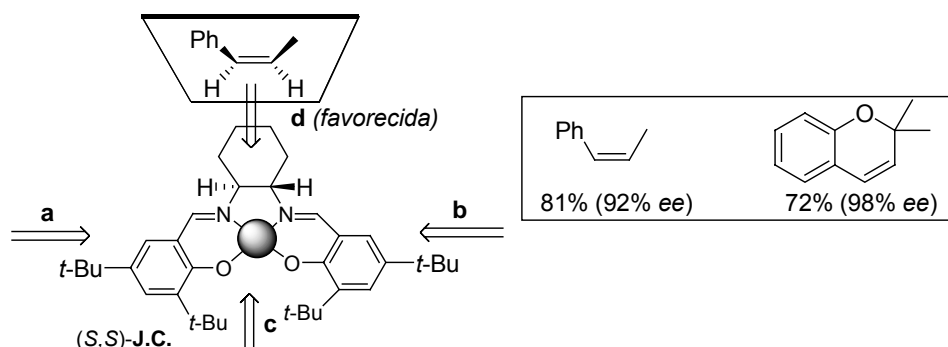
¹¹⁴ a) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063-7064. Para ver una aplicación de este catalizador a la síntesis de la cadena lateral del Taxol, ver: b) Deng, L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4320-4323.

¹¹⁵ Otra aproximación de la olefina al oxo-complejo fue propuesta por *Katsuki* en base a sus resultados: a) Hosoya, N.; Hatayama, A.; Yanai, K.; Fujii, H.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 641-645. b) Hamada, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1994**, 479-481.

¹¹⁶ Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2296-2298.

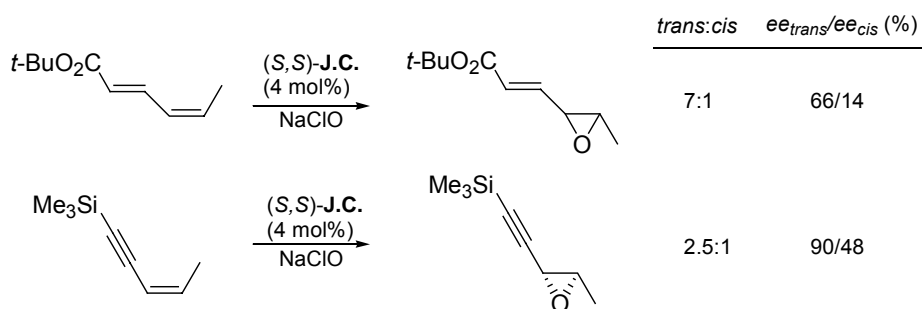
de oxígeno en diclorometano y con el catalizador (S,S)-J.C. se consiguió un 92% de exceso enantiomérico en la epoxidación de *cis*- β -metilestireno y 98% en la del 2,2-dimetilcromeno.¹¹⁷

Esquema 2.2.38



La aplicación del método a la epoxidación de dienos y eninos conjugados proporcionó de forma altamente quimioselectiva (debido a factores electrónicos) monoepóxidos con altos niveles de inducción asimétrica. Se prepararon alquenil y alquinil epóxidos *trans* partiendo de dienos y eninos *cis* (Esquema 2.2.39).¹¹⁸ En el caso del dieno (*Z,E*) la epoxidación tuvo lugar predominantemente sobre el alqueno *Z* (>10:1) para dar el alquenil epóxido *trans* mayoritariamente, siguiendo la tendencia general observada en otro tipo de sistemas¹¹⁹ en los que se había observado una mayor reactividad de esta geometría frente a la epoxidación. En la epoxidación de eninos *cis* con sustitución alquímica en el doble enlace se obtuvieron los epóxidos *trans* como productos mayoritarios con excesos enantioméricos superiores al 90%. El hecho de obtener los productos *trans* mayoritariamente parecía evidenciar de nuevo la participación de un mecanismo de transferencia del oxígeno por pasos en el que se formaría un intermedio radicalico cuya localización y estabilidad sería crucial en la diastereoselectividad de la epoxidación.

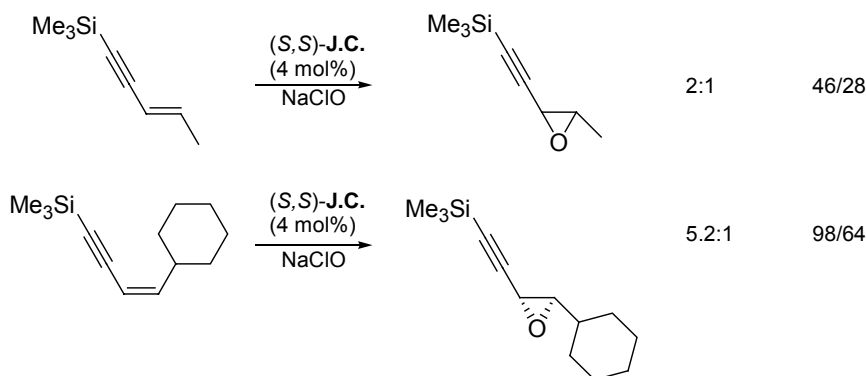
Esquema 2.2.39



¹¹⁷ Para más ejemplos de epoxidación sobre cromenos, ver: a) Lee, N. H.; Muci, A. R.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5055-5058. b) Irie, R.; Hosoya, N.; Katsuki, T. *Synlett*, **1994**, 255-256. c) Adam, W.; Jekő, J.; Lévai, A.; Nemes, C.; Patonay, T.; Sebők, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3669-3672. d) Wang, Q.; She, X.; Ren, X.; Ma, J.; Pan, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 29-34.

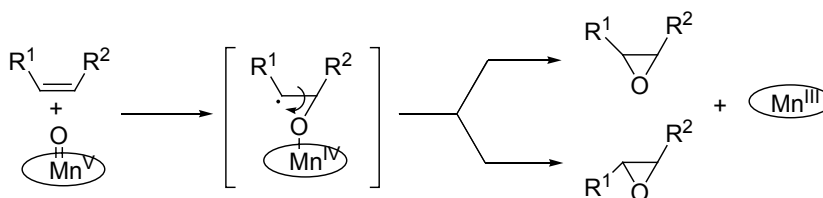
¹¹⁸ Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6533-6536. Años después Katsuki publicó la obtención de epóxidos *trans* partiendo de alquenos *trans*. Este estudio también incluye dienos y eninos conjugados: Nishikori, H.; Ohta, C.; Katsuki, T. *Synlett* **2000**, 1557-1560.

¹¹⁹ Suslick, K. S.; Cook, B. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 200-202.



En 1993, apareció otro estudio de esta reacción sobre dienos conjugados.¹²⁰ Como ya se había observado con anterioridad, la posible participación de un intermedio radicalico en el mecanismo condicionaba la formación de mezclas de epóxidos *cis* y *trans* siendo estos últimos los mayoritarios para sustratos conjugados.¹²¹ Por tanto, la dirección de la epoxidación hacia uno u otro epóxido dependería directamente de los sustituyentes del doble enlace (Esquema 2.2.40).

Esquema 2.2.40



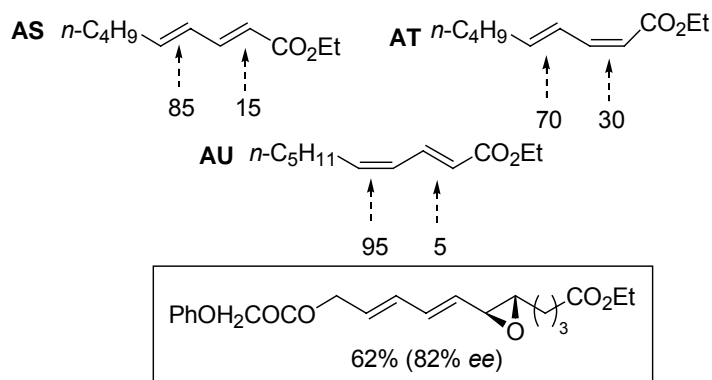
Los resultados mostraron que la reacción de epoxidación con el catalizador *(R,R)*-J.C. sobre dienos *cis,trans*-conjugados ofrecía una alta regioselectividad por el ataque sobre dobles enlaces *cis* para dar vinil epóxidos *trans* enantioméricamente enriquecidos como productos mayoritarios. En el esquema 2.2.41 puede verse la regioselectividad de la reacción sobre dienos con distinta sustitución, siendo prácticamente total (95:5) para el caso de **AU** en el que tanto los factores estéricos (lejanía respecto al éster) como los electrónicos operan en el mismo sentido.¹²² En este último caso el exceso enantiomérico para el producto mayoritario fue del 87%. También se muestra en el esquema el producto que pudo prepararse mediante este método desde un trieno dentro de la secuencia que condujo a la síntesis formal del metabolito del ácido araquidónico LTA₄.

¹²⁰ Chang, S.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6939-6941.

¹²¹ Para ver los primeros resultados sobre 1,3-dienos cíclicos ver: a) Chang, S.; Heid, R. M.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 669-672. b) Mikame, D.; Hamada, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 827-828.

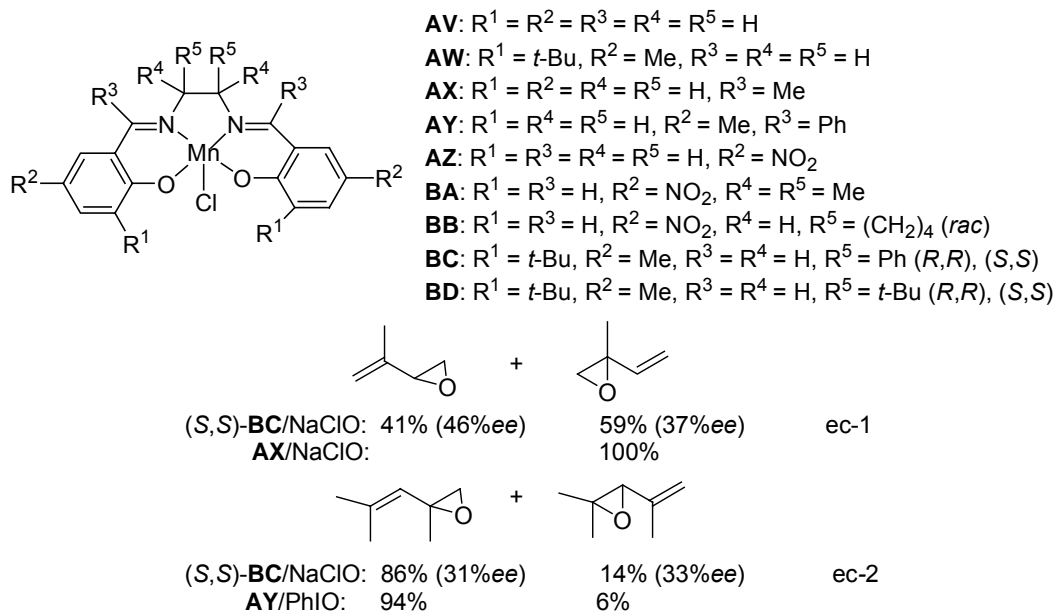
¹²² Para ver una discusión de resultados en base a factores estéricos y electrónicos, ver: Jacobsen, E. N.; Deng, L.; Furukawa, Y.; Martínez, L. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323-4334.

Esquema 2.2.41

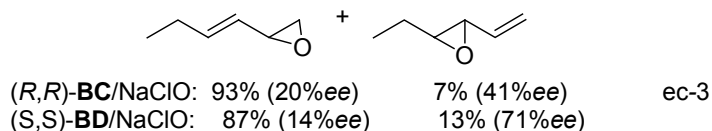


Otro interesante estudio sobre la regio- y enantioselectividad de la epoxidación es el que llevaron a cabo *Jørgensen y col.* sobre 1,3 dienos acíclicos con complejos Mn(salen) quirales y aquirales, usando NaClO o iodosilbenceno como oxidantes.¹²³ En este trabajo se mostró la preferencia general del catalizador por el doble enlace menos sustituido en la mayoría de los dienos estudiados, salvo en algunos casos determinados (ec-1). Se demostró que tanto la regioquímica como la enantioselectividad de la reacción eran dependientes del oxidante empleado. Se observó también durante el estudio que los excesos enantioméricos eran mayores cuando se formaban los correspondientes epóxidos de alquenos internos. En el esquema 2.2.42 se muestran los catalizadores sintetizados para el estudio y los resultados más relevantes. Se muestra en cada caso el catalizador empleado, el oxidante, la mezcla de regioisómeros y el exceso enantiomérico.

Esquema 2.2.42

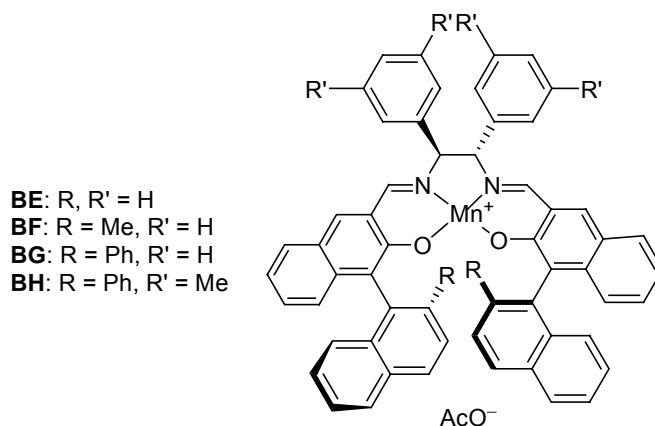


¹²³ a) Thomsen, D. S.; Schiøtt, B.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1072-1074. b) Rasmussen, K. G.; Thomsen, D. S.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2009-2017.



Durante estos primeros años del desarrollo de la reacción, se llevaron a cabo múltiples variaciones tanto en el catalizador como en las condiciones de reacción. El grupo de Jacobsen introdujo en las posiciones *para* de los anillos aromáticos del catalizador grupos OTIPS y comprobaron que para la mayoría de sustratos, la introducción de estos grupos voluminosos y electrón-donadores aumentaba la enantioselectividad (incluso en un 12%).^{121a} El grupo de Katsuki introdujo variantes tanto en el puente diimino como en los anillos aromáticos.¹²⁴ Los llamados catalizadores de segunda generación de Katsuki introducían quiralidad axial en las posiciones 3 y 3' (Esquema 2.2.43).¹²⁵ Por ejemplo, el catalizador **BF** se utilizó en la epoxidación de olefinas *cis* consiguiendo excesos enantioméricos entre 86 y 91%. En base a la propuesta de Katsuki sobre la aproximación de la olefina al oxo-complejo, fueron diseñados los catalizadores **BG** y **BH**.¹²⁶ Los mejores excesos enantioméricos en la epoxidación de alquenos conjugados *cis*, se obtuvieron con el catalizador **BH** llegando a excesos superiores al 98% para ciertos derivados del 2,2-dimetilcromeno. El alcance de este catalizador se demostró con los resultados obtenidos sobre *cis*-eninos, alquenos trisustituídos conjugados,¹²⁷ éteres de enol¹²⁸ y 1,3-dicicloalcadienos, así como con su aplicación a la síntesis de una variedad de feromonas¹²⁹ y de ligandos quirales de bipyridina y bisquinolina.¹³⁰

Esquema 2.2.43



^{121a} Chang, S.; Heid, R. M.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 669-672.

¹²⁴ a) Hosoya, N.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 261-263. b) ref. 92a

¹²⁵ Sasaki, H.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 300. Para variantes más recientes de los complejos Mn(salen) desarrollados por Katsuki, ver: Ahn, K.-H.; Park, S. W.; Choi, S.; Kim, H.-J.; Moon, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2485-2488.

¹²⁶ a) Sasaki, H.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1994**, 356-358. b) Hosoya, N.; Hatayama, A.; Irie, R.; Sasaki, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 50, 4311-4322. c) Sasaki, H.; Irie, R.; Hamada, T.; Suzuki, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 50, 11827-11838.

¹²⁷ Fukuda, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 197-198.

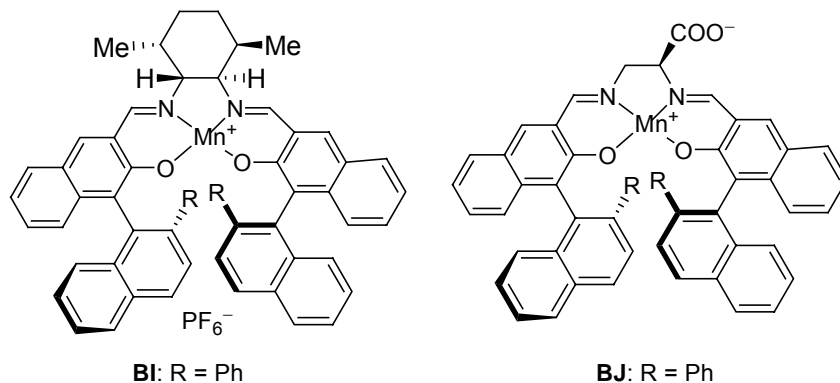
¹²⁸ Fukuda, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4389-4392.

¹²⁹ a) Hamada, T.; Daikai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 407-408. b) Hamada, T.; Daikai, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2441-2451.

¹³⁰ Ito, K.; Yoshitake, M.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 3905-3920.

Los complejos **BI** y **BJ** se desarrollaron un poco después y resultaron igualmente efectivos (Esquema 2.2.44).¹³¹ Además, en el caso de **BJ** cabe destacar el hecho de que se pudo reciclar tras la reacción y utilizar de nuevo demostrando una inusual estabilidad bajo las condiciones de reacción.

Esquema 2.2.44



En cuanto a las modificaciones en las condiciones de reacción, merecen especial atención aquellas que afectan al oxidante (estequiométrico) principal de la reacción y a la adición de aditivos y de ligandos donadores.

Los principales oxidantes utilizados en las epoxidaciones asimétricas con complejos Mn(salen) han sido desde un principio iodosilbenceno (PhIO) y sobre todo (por ser más práctico) NaClO. En 1994 *Jacobsen y col.* llevaron a cabo la reacción en condiciones anhidras a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando *m*-CPBA como oxidante y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) como aditivo, obteniendo mejoras significativas en la enantioselectividad para varios alquenos incluyendo estireno (86% ee) y derivados.¹³² Es importante el hecho de que en estos sistemas monofásicos, la reacción es extremadamente rápida. En los sistemas bifásicos el paso que limita la velocidad es la transferencia del oxidante a la fase orgánica. También se probaron como oxidantes: MMPP, TBHP y oxono pero los resultados no fueron tan buenos como con *m*-CPBA. *Katsuki y col.* por su parte describieron el uso de H_2O_2 y de TMS_2O_2 como oxidantes y empleando *N*-Me-Imd y NH_4PF_6 como aditivos.¹³³ Otros sistemas basados en el uso de H_2O_2 se han descrito con éxito normalmente en combinación con heterociclos nitrogenados o carboxilatos como aditivos.¹³⁴

El empleo de aditivos como los *N*-óxidos de aminas tales como el NMO y 4-PPNO (*N*-óxido de 4-fenilpiridina)¹³⁵ puede tener un importante impacto tanto en la proporción *cis/trans*

¹³¹ a) Kuroki, T.; Hamada, T.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **1995**, 339. b) Ito, Y. N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4325-4328.

¹³² a) Palucki, M.; Pospisil, P. J.; Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9333-9334. b) Palucki, M.; McCormick, G. J.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5457-5460.

¹³³ Irie, R.; Hosoya, N.; Katsuki, T. *Synlett* **1994**, 255-256.

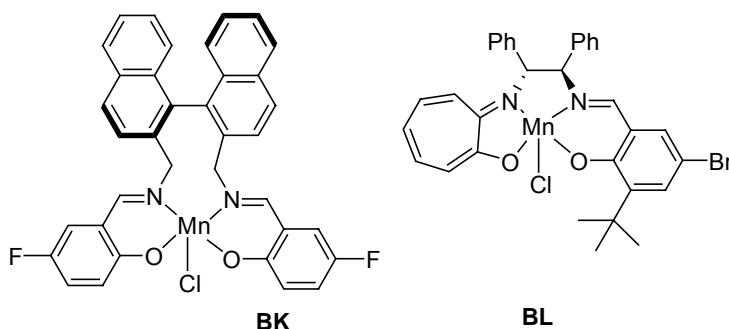
¹³⁴ a) Schwenkreis, T.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4785-4788. b) Pietikäinen, P. *Tetrahedron* **1998**, 54, 4319-4326.

¹³⁵ Deng, L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4320-4323. Para ver las primeras explicaciones a este efecto, ver: a) Samsel, E. G.; Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 7606-7617. b) ref. 112. c) Srinivasan, K.; Perrier, S.; Kochi, J. K. *J. Mol. Catal.* **1986**, 36, 297-317.

de los epóxidos formados como en la enantioselectividad ya que pueden incrementar la eficiencia del catalizador actuando como ligandos axiales.

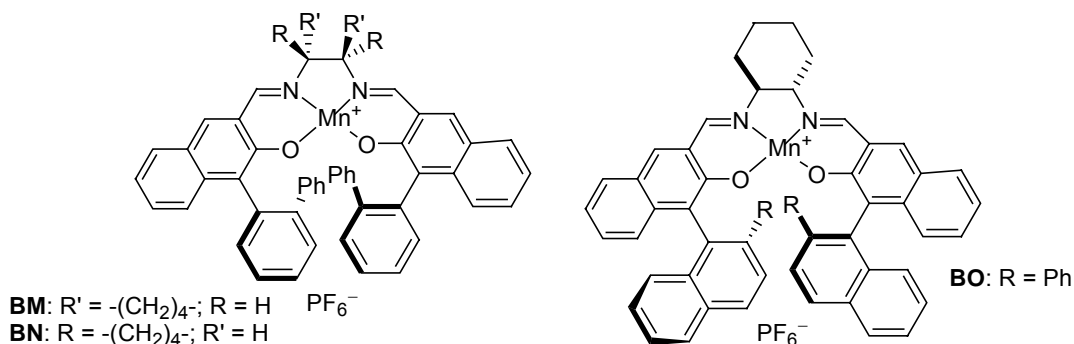
Desde el principio, los alquenos *trans* han sido los sustratos más pobres en cuanto resultados de epoxidación con complejos Mn(salen) y sistemas relacionados. Por ejemplo, la epoxidación de *E*-estilbeno con (*R,R*)-**J.C.** proporcionó un 27% ee, y con el mismo catalizador la epoxidación de *E*-cinamato de etilo fue 25 veces más lenta que la del cinamato *Z* y proporcionó un ee menor a 30%.¹³⁶ Jacobsen y col. obtuvieron sin embargo muy buenos resultados en la epoxidación de *E*- β -metil estireno con el uso de catalizadores diferentes a los Mn(salen). Se obtuvieron excesos enantioméricos del 86 y 83% respectivamente con los catalizadores **BK** y **BL** (Esquema 2.2.45) realizando las reacciones con el protocolo *m*-CPBA/NMO a -78°C .

Esquema 2.2.45



Katsuki y col. consiguieron en 1994 excesos enantioméricos próximos al 60% en la epoxidación de alquenos *trans*.¹³⁷ Más recientemente el mismo grupo ha descrito la epoxidación altamente enantioselectiva con complejos Mn(salen) de segunda generación, de derivados del estireno sustituidos en posición β .¹³⁸ La elección del catalizador **BM** resultó óptima para los derivados de estireno β -alquílicos (>90% ee), y para los derivados β -insaturados como el estilbeno fueron los catalizadores **BN** y **BO** los que mejores resultados proporcionaron (>88% ee) cuando se realizaron las reacciones a -30°C (Esquema 2.2.46).

Esquema 2.2.46

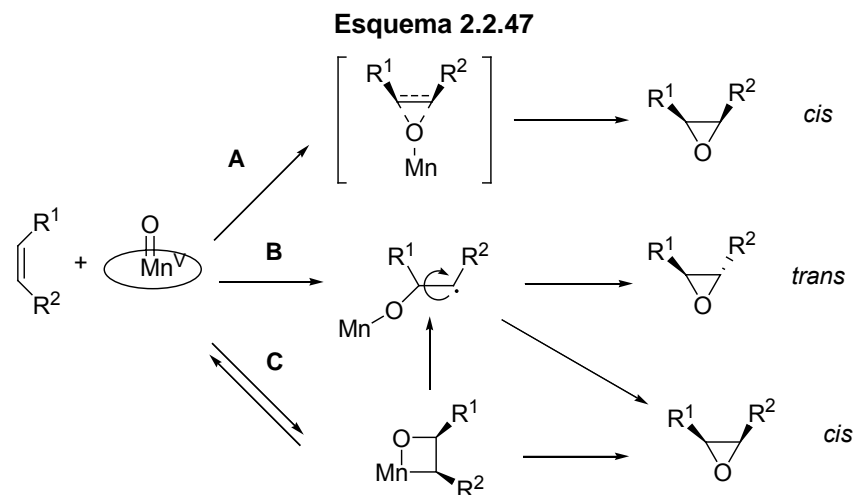


¹³⁶ a) ref. 122. b) Hinsenkorn, R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7591-7594. c) Chang, S.; Galvin, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6937-6938.

¹³⁷ a) ref. 115a. b) Hosoya, N.; Hatayama, A.; Irie, R.; Sasaki, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4311-4322.

¹³⁸ Nishikori, H.; Ohta, C.; Katsuki, T. *Synlett* **2000**, 1557-1560.

A pesar de que a lo largo de los años se han conseguido entender los factores que controlan la reactividad y la enantioselectividad de la epoxidación catalizada por complejos Mn(salen), existe cierta controversia en cuanto al mecanismo de transferencia de oxígeno al doble enlace.¹³⁹ Existen tres propuestas mecanísticas que son el centro de la discusión (Esquema 1.50): el mecanismo concertado **A**, el radicalico **B** y el que implica la formación de manganaoxetanos **C** (Esquema 2.2.47).



En base a los primeros resultados obtenidos por los grupos de *Jacobsen* y *Katsuki*, todo parecía indicar que el mecanismo concertado **A** se producía en los alquenos con sustitución alquílica ya que solamente se obtenían los epóxidos *cis*. Sin embargo el hecho de obtener mezclas de epóxidos *cis* y *trans* en los sustratos conjugados podía explicarse, como se ha mencionado ya en esta sección, por un mecanismo radicalico **B**. Es importante destacar el hecho de que contrariamente a lo que ocurre con la enantioselectividad del proceso, la diastereoselectividad del mismo es muy dependiente del oxidante, del catalizador y de los aditivos. Por lo tanto, dar una interpretación mecanística general no parece del todo correcto.

Lo que si ha podido determinarse por espectrometría de masas (electrospray tandem)¹⁴⁰ es que las especies catalíticas activas son los complejos Mn^V-oxo como y que la excelente enantioselectividad del proceso se debe a la aproximación preferida de la olefina al oxo-complejo (“*side-on approach*”). Además, la epoxidación de vinilciclopropanos sustituidos ha proporcionado la evidencia de intermedios radicalicos en la isomerización *cis-trans*.¹⁴¹ En cuanto a la posibilidad de la participación de manganaoxetanos o intermedios polares, no se puede asegurar nada debido a que los resultados son contradictorios.

A continuación prestaremos especial atención a los trabajos del grupo de *P. L. Fuchs* por estar basados en sustratos relacionados con los que se muestran en la presente memoria.

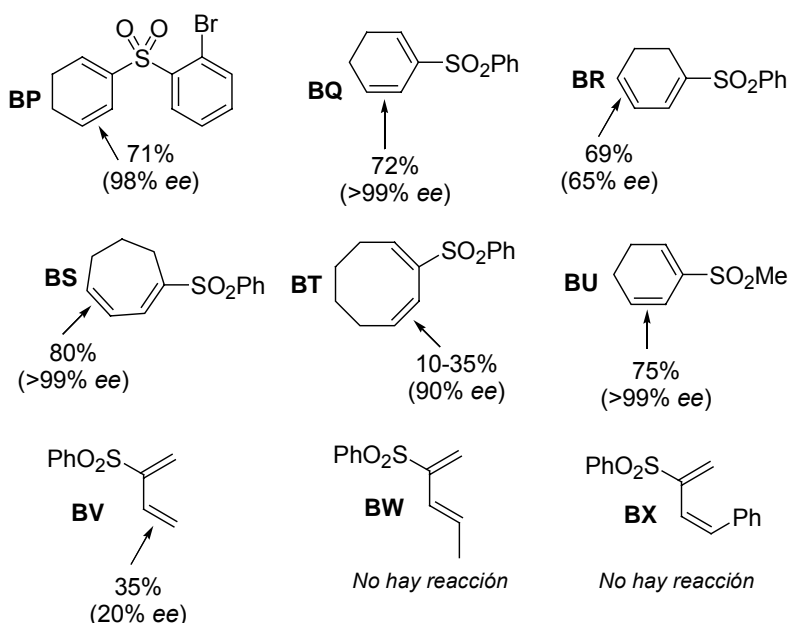
¹³⁹ Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2060-2062. Para ver un estudio teórico de aspectos mecanísticos de la reacción, ver: Cavallo, L.; Jacobsen, H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 892-902.

¹⁴⁰ Feichtinger, D.; Plattner, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1718-1719.

¹⁴¹ a) Fu, H.; Look, G. C.; Zhang, W.; Jacobsen, E. N.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6497-6500. b) Linde, C.; Arnold, M.; Norrby, P.-O.; Åkermark, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1723-1725. c) Linde, C.; Koliai, N.; Norrby, P.-O.; Åkermark, B. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2568-2573. Para otras evidencias de intermedios radicalicos, ver: d) Engelhardt, U.; Linker, T. *Chem. Commun.* **2005**, 1152-1154.

En un trabajo publicado en 1997 titulado “*Alcance y limitaciones de la epoxidación de Jacobsen de dienil sulfonas*”,¹⁴² Fuchs y col. describieron cómo la incorporación de la funcionalidad sulfona en la posición 2 de 1,3-dienos cíclicos podía aumentar la enantioselectividad incluso en un 30%. Con el catalizador (S,S)-J.C. (15%) y usando NaClO como oxidante llevaron a cabo el estudio sobre los sustratos **BP-BX** (Esquema 2.2.48). Los 2-sulfonil dienios **BP** y **BQ** proporcionaron un excelente resultado (98 y >99% ee respectivamente) pero en ambos casos los rendimientos se vieron afectados por la formación de ciertas cantidades (25%) de los productos de aromatización del ciclohexadieno. Con uno de los dos dienios que lleva la sulfona en posición 1 (dieno **BR**), se obtuvo prácticamente el mismo resultado que el descrito para el sustrato sin sustitución (65% ee, 23% de aromatización). Con los ciclos de 7 y 8 miembros, **BS** y **BT**, las enantioselectividades fueron muy buenas pero con el sustrato **BT** los rendimientos eran muy bajos (10-35%). Con el dienio **BU** se evitaba el problema de la aromatización y se mantenía la excelente enantioselectividad. De igual forma a lo observado por Jacobsen en los inicios de sus trabajos, los sustratos acíclicos resultaron ser poco o nada reactivos incluso frente a la epoxidación con *m*-CPBA. De los tres sustratos acíclicos solamente **BV** reaccionó para dar epoxidación aunque con muy bajos rendimiento y enantioselectividad. De las reacciones de **BV** y **BW** pudieron aislarse pequeñas cantidades (15%) de los aductos Diels-Alder.

Esquema 2.2.48



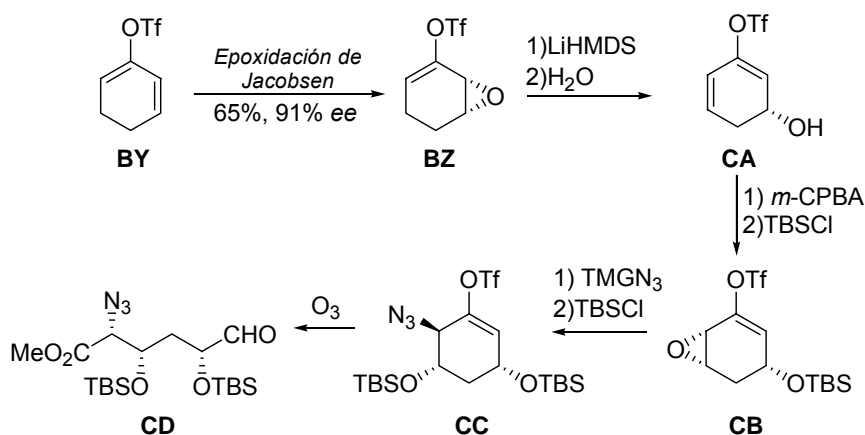
Con estos excelentes resultados decidieron explorar la reacción sobre ciclohexadienil triflatos para obtener sintones cíclicos altamente funcionalizados.¹⁴³ En el ejemplo del esquema 2.2.49 el dienil triflato **BY** se sometió a las condiciones de epoxidación de Jacobsen y posterior

¹⁴² a) Hentemann, M. F.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5615-5618. Para ver una revisión de la versatilidad sintética de dienil sulfonas, ver: b) ref. 14b.

¹⁴³ a) Hentemann, M.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2699-2702. b) Evarts, J. B.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2703-2706.

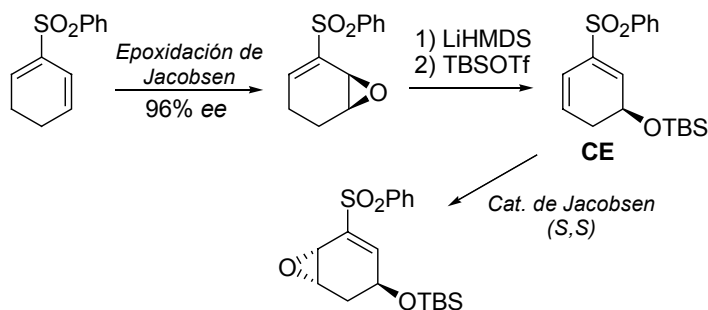
tratamiento con LiHMDS-HMPA para dar un nuevo dienil triflato **CA**. La epoxidación con *m*-CPBA dirigida por el hidroxilo y posterior reacción de sililación condujo al nuevo epóxido **CB** que se sometería a condiciones de apertura con azida. El compuesto resultante altamente funcionalizado **CC** se sometió a condiciones de ozonolisis en MeOH en presencia de NaHCO₃ para dar el compuesto con tres centros quirales, con un aldehído y un éster en posiciones terminales **CD**.

Esquema 2.2.49



En este contexto *Fuchs y col.* prepararon epoxi ciclohexenil sulfonas mediante esta metodología para posteriormente transformar estos intermedios en los correspondientes derivados acíclicos.¹⁵ Sobre el sustrato **CE** (Esquema 2.2.50) ensayaron distintas condiciones de epoxidación. Con *m*-CPBA en presencia de NaHCO₃ se formó el epóxido sobre la vinil sulfona y en ausencia de base se obtuvo mezcla de diastereómeros *sin:anti* (5:1) en los que se había perdido el grupo protector (TBS). Con CF₃CO₃H a -78 °C aumentó la diastereoselectividad *sin* (15:1) de la epoxidación y también se perdía el protector. Con oxono, la selectividad era total hacia el epóxido *anti* e idéntico resultado se obtuvo con el catalizador de Jacobsen (*S,S*) usando NaClO como oxidante. Cuando se utilizó el catalizador enantiómero no hubo reacción siendo un claro ejemplo de doble estereoselección “*mismatched*”. Cuando se llevó a cabo la epoxidación de Jacobsen sin el grupo protector TBS, sólo se obtuvo producto de aromatización (difenil sulfona).

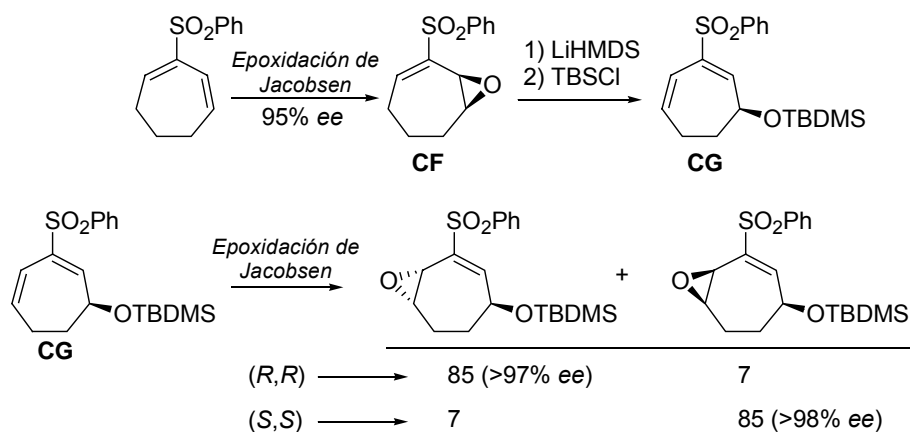
Esquema 2.2.50



¹⁵ Hentemann, M.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 355-357.

Poco después apareció el estudio análogo para los 2-sulfonil-1,3-cicloheptadienos (Esquema 2.2.51).¹⁴⁴ La epoxidación de Jacobsen de estos sustratos permitía acceder con buenos rendimientos (80%) y enantioselectividad (>95%) al compuesto **CF** y su enantiómero. De nuevo, la reacción con LiHMDS genera, después de tratamiento con TBDMSCl, el sulfonil silil-éter **CG**. Los cicloheptenil derivados así preparados mostraron un comportamiento diferente a los ciclohexenilos en cuanto al control estereoquímico en las posteriores reacciones de epoxidación. Las reacciones de epoxidación de **CG** con reactivos aquirales generan mezclas de epóxidos *sin* y *anti*. Este problema se solucionó empleando las condiciones de Jacobsen de forma que se produjera una doble estereoselección, para dar los epóxidos *sin* y *anti* (en función del catalizador empleado) con una selectividad próxima a 12:1. La purificación mediante cromatografía o cristalización de estas mezclas proporcionó los diastereómeros puros con rendimientos superiores al 75% y enantioselectividades superiores al 97%. Los procesos estudiados sobre los alcoholes libres resultaron poco eficientes ya que se producía rápidamente la oxidación de dicho alcohol en posición alílica.

Esquema 2.2.51



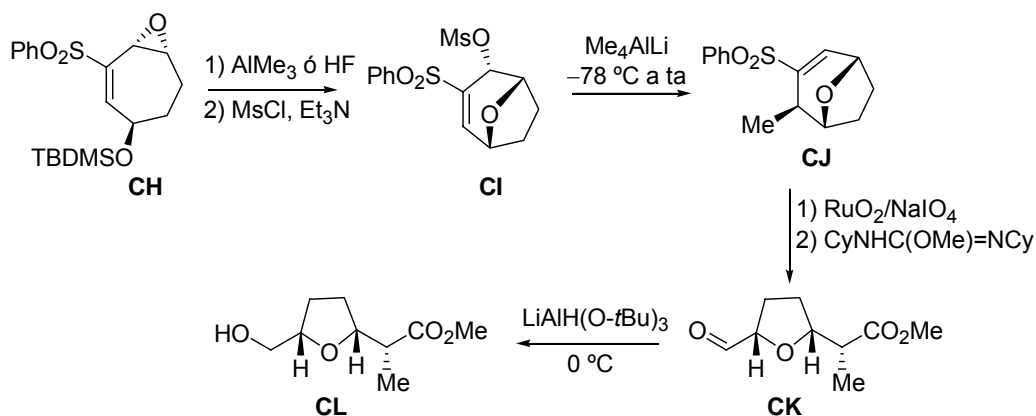
De nuevo se realizaron transformaciones sobre los monoepóxidos obtenidos que proporcionaron en este caso tetrahydrofuranos 2,5-disustituídos (Esquema 2.2.52). Los fragmentos sintetizados forman parte del potencial agente anticancerígeno *IKD-8344* que se compone de 6 anillos de THF. En primer lugar, se realiza una desprotección y ciclación intramolecular partiendo de **CH**. Sobre la vinil sulfona de **CI**, se adicionó Me₄AlLi¹⁴⁵ para obtener el producto S_N2' con excelente rendimiento (98%) y enantioselectividad (>99%). El tratamiento oxidante sobre la vinil sulfona en **CJ** proporcionó el producto de apertura del ciclo que contenía en su estructura las funcionalidades de ácido carboxílico (esterificado a continuación) y aldehído.¹⁴⁶ Con la reducción del aldehído en **CK** se obtuvo el fragmento buscado **CL**.

¹⁴⁴ Jiang, W.; Lantrip, D. A.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2181-2184. Para ver otras aplicaciones sintéticas recientes sobre sistemas relacionados, ver: a) Torres, E.; Kim, Y. C.; Fuchs, P. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3124-3131. b) El-Awa, A.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2905-2908.

¹⁴⁵ Inghardt, T.; Frejd, T.; Magnusson, G. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4542-4548.

¹⁴⁶ Lofstrom, C. M. G.; Ericsson, A. M.; Bourrinet, L.; Juntunen, S. K.; Bäckvall, J. E. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3586-3591.

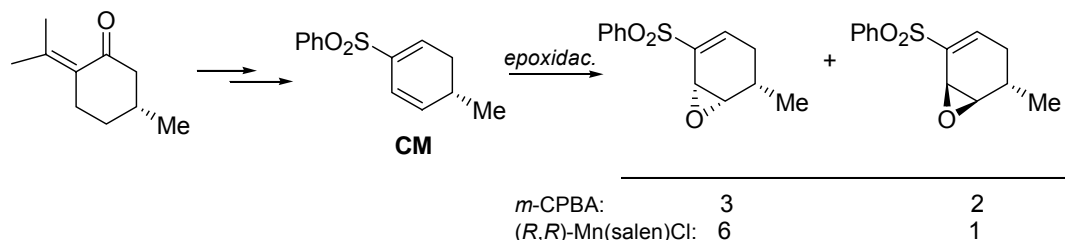
Esquema 2.2.52



La aplicación de la epoxidación de Jacobsen sobre sulfonil cicloheptatrienos condujo de forma mayoritaria a los monoepóxidos deseados con rendimientos y enantioselectividades bajos en general.¹⁴⁷ Algo más reciente es la aplicación de la epoxidación de Jacobsen para la transformación de los sulfonil ciclohexadienos y cicloheptadienos para acceder a enonas altamente sustituidas enantiopuras en ciclos de 6 y 7 miembros.¹⁴⁸

En el curso de un estudio dirigido a la síntesis del fragmento C21-C26 de la Apoptilidina de nuevo el grupo de Fuchs planteó la metodología de Jacobsen sobre sulfonil ciclohexadienos como etapa clave en la introducción de estereocentros oxigenados.¹⁴⁹ La epoxidación catalizada por el correspondiente complejo $\text{Mn}(\text{salen})$ mejoró sustancialmente la selectividad obtenida con *m*-CPBA sobre el sulfonil dieno **CM** (Esquema 2.2.53).

Esquema 2.2.53



Sin embargo, la secuencia sintética que involucraba a estos intermedios se abandonó por ser larga y poco eficiente. Por otro lado, la epoxi vinil sulfona **CN** se pudo sintetizar mediante la epoxidación de Jacobsen a escala de 50 g (60% de rendimiento) y con exceso enantiomérico superior al 97%. Por tratamiento del monoepóxido **CN** con LiHMDS seguido de MeLi , se formó el dianión intermedio que se capturó con $(\text{PhS})_2$ para dar el vinil sulfuro después de equilibración termodinámica catalizada por base (Esquema 2.2.54). La regeneración del sistema diénico se produjo mediante eliminación de la sulfona promovida por TMSOTf . La

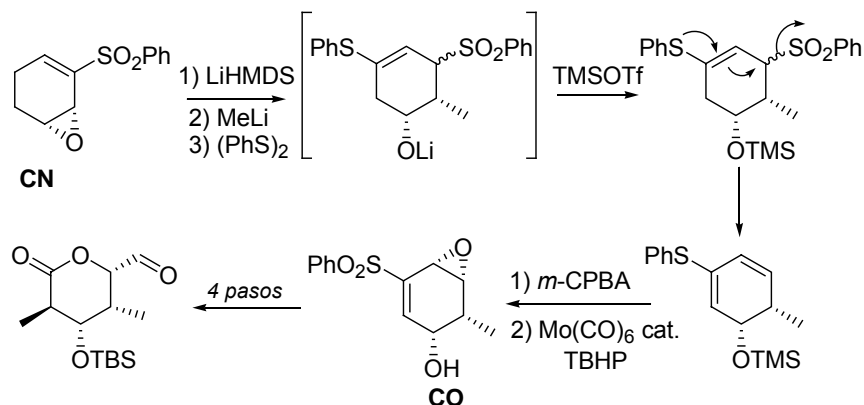
¹⁴⁷ Tong, Z.; Chen, Y.; Hentemann, M. F.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7795-7799.

¹⁴⁸ Evarts, J.; Torres, E.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11093-11101.

¹⁴⁹ Chen, Y.; Evarts Jr., J. B.; Torres, E.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3571-3574.

oxidación de sulfuro a sulfona y posterior epoxidación catalítica¹⁵⁰ condujo al intermedio **CO** que fue transformado en el fragmento deseado en 4 etapas.

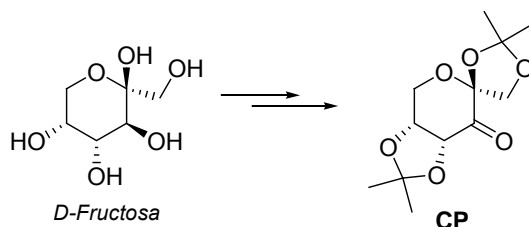
Esquema 2.2.54



Otro avance crucial en la epoxidación asimétrica de alquenos fue la aparición en 1996 del sistema catalítico descrito por Shi y col.¹⁵¹ Se basaba en la cetona quiral **CP** sintetizada a partir de D-fructosa que resultó ser un poderoso catalizador en la epoxidación de alquenos *trans* (>90% ee) no funcionalizados. Ambos enantiómeros del catalizador son accesibles sintéticamente, y efectivos en cantidades catalíticas o estequiométricas. La reacción, se lleva a cabo con oxono como oxidante o también con H₂O₂,¹⁵² y siempre con cuidadoso control del pH debido a la descomposición del catalizador por reacción de Baeyer-Villiger.

En el año 1998 el grupo de Y. Shi describió la aplicación del método sobre dienos conjugados usando la cetona **CP** (Esquema 2.2.55) y oxono como oxidante, y obteniendo excelentes regioselectividades y enantioselectividades.¹⁵³

Esquema 2.2.55



Para los dienos no simétricos, la regioselectividad se podía regular mediante control estérico y electrónico. Además, los sustratos estudiados incluyen alquenos *trans* disustituidos y trisustituidos que pueden tener grupos funcionales como grupos hidroxilo, silil éteres y ésteres. En el esquema 2.2.56 se muestran los resultados más significativos de este estudio. Para los dienos simétricos la cantidad del diepóxido se podía controlar mediante la cantidad de catalizador. Para los alquenos disustituidos se pudo comprobar que grupos atractores de electrones dirijan la epoxidación hacia el doble enlace distal al igual que grupos voluminosos.

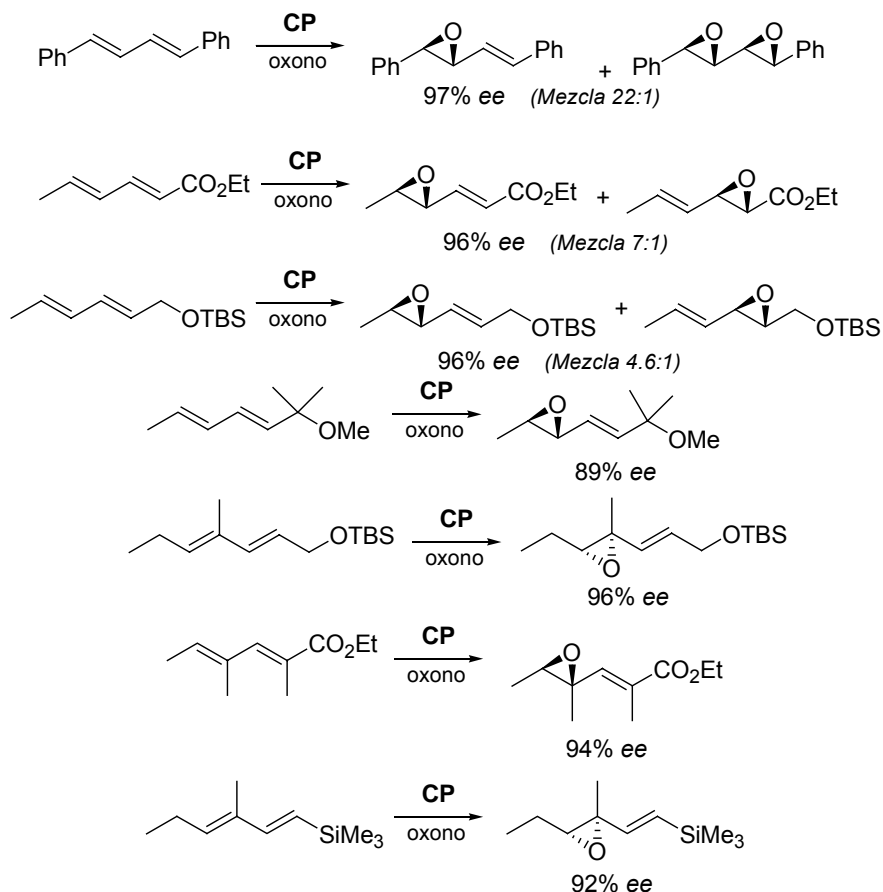
¹⁵⁰ Broom, S. J.; Ede, R. M.; Wilkins, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3197-3200.

¹⁵¹ a) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806-9807. b) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11224-11235. c) ref. 32c.

¹⁵² Shu, L.; Shi, Y. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5213-5218.

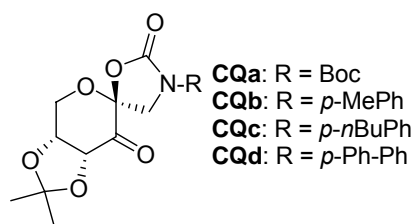
¹⁵³ Frohn, M.; Dalkiewicz, M.; Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2948-2953.

Esquema 2.2.56



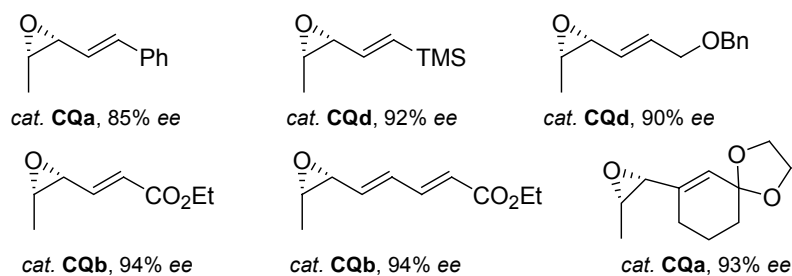
La introducción de un anillo de oxazolidinona (**CQa-CQd**) en el catalizador proporcionó beneficiosos efectos en la epoxidación de alquenos *cis* sustituidos y derivados de estireno.¹⁵⁴ Recientemente esas nuevas cetonas quirales se han utilizado en la epoxidación asimétrica de dienos conjugados obteniéndose una alta regioselectividad en la epoxidación de olefinas *cis* frente a las *trans*. De esta forma se pudo sintetizar una amplia variedad de vinil epóxidos *cis* a partir de olefinas *cis* con excesos enantioméricos excelentes. Algunos de los productos sintetizados mediante este método se muestran en el esquema 2.2.57.¹⁵⁵

Esquema 2.2.57



¹⁵⁴ a) Tian, H.; She, X.; Shu, L.; Yu, H.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11551-11552. b) Tian, H.; She, X.; Yu, H.; Shu, L.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2435-2446. c) Shu, L.; Wang, P.; Gan, Y.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2003**, 5, 293-296. d) Shu, L.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8115-8117. e) Goedel, D.; Shu, L.; Yuan, Y.; Wong, O. A.; Wang, B.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1715-1717.

¹⁵⁵ Burke, C. P.; Shi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4475-4478.



2.2.3. Antecedentes del grupo de trabajo.

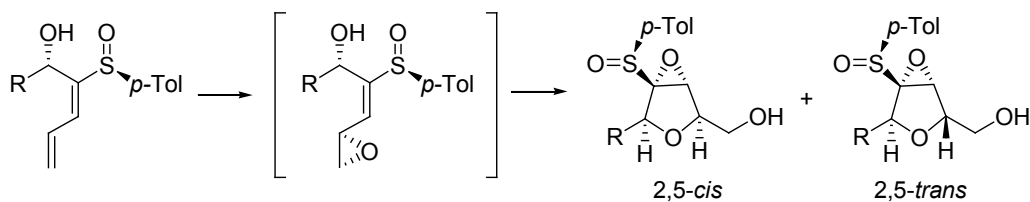
En el grupo de trabajo se llevó a cabo un estudio de preparación de sulfinil tetrahidrofuranos mediante una secuencia extraordinariamente corta (3 pasos lineales a partir de sulfinato comercial) aunque poco eficaz ya que los rendimientos eran bajos.^{23d} La etapa clave de esta aproximación se basaba en la epoxidación en condiciones nucleófilas de hidroxil sulfinil dienos (1.5-2.0 equiv KOOt-Bu, THF, -30 a 0 °C) que conduce de manera estereoselectiva a sulfinil tetrahidrofuranos. Por tanto, a partir de precursores acíclicos sencillos se generaba en una única etapa sintética tres estereocentros en el nuevo heterociclo.

Se pudo comprobar que el camino de reacción de este proceso *tandem* consistía en la epoxidación nucleófila estereoselectiva del doble enlace distal del dieno controlada principalmente por las características estéricas del sustituyente alílico R. A esta primera etapa, le seguían una ciclación 5-*exo-trig* sobre el monoepóxido generado con inversión de la configuración y finalmente una segunda epoxidación estereoselectiva del sulfinil dihidrofurano controlada en este caso por el grupo sulfinilo. Se pudo optimizar el rendimiento de la reacción para sustituyentes R alifáticos resultando de moderados a buenos (50-59%), mientras que para los sustituyentes aromáticos se consiguieron rendimientos moderados a tiempos cortos de reacción.

En la tabla 2.1 se recogen los resultados más importantes de este estudio mostrando únicamente las selectividades de la primera epoxidación (que determina la mezcla de tetrahidrofuranos 2,5-*cis*/2,5-*trans*) y las de la segunda epoxidación para cada distereómero. Debe mencionarse que las mezclas de reacción reales se componían además en la mayoría de los casos, de los correspondientes dihidrofuranos que no habían sufrido la segunda epoxidación y de los correspondientes sulfonyl oxiranos (productos de oxidación del grupo sulfinilo) aunque en menor proporción. Las cantidades de estos productos en la mezcla final de la reacción dependían del sustrato y del tiempo de exposición a las condiciones oxidantes de la reacción.

^{23d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

Tabla 2.1. Epoxidación nucleófila de hidroxi sulfinil dienos.



<u>Sustrato</u>	<u>Selectividad 1ª epoxidación</u>	<u>Selectividad 2ª epoxidación</u>	
		<u>2,5-cis</u>	<u>2,5-trans</u>
R = vinilo	100:0	100:0	---
R = Ph	86:14	91:9	76:24
R = Et	100:0	77:23	---
R = <i>i</i> -Pr	77:23	90:10	60:40
R = 3-Py	90:10	95:5	^a
R = <i>p</i> -F-Ph	89:11	75:25	61:39

^a La relación de isómeros no se pudo determinar.

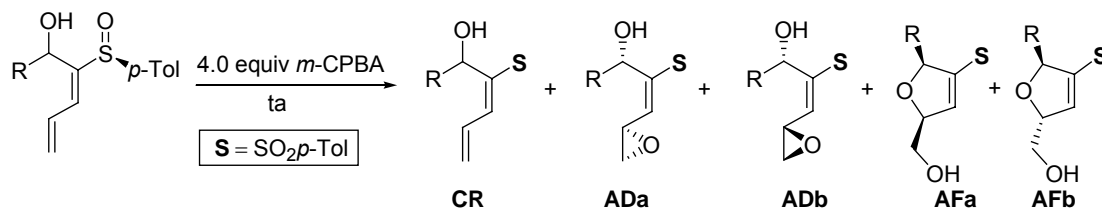
A la vista de los resultados obtenidos en la epoxidación nucleófila de los hidroxi sulfinil dienos, se decidió en el grupo de trabajo explorar la reactividad de estos sustratos con reactivos electrófilos. *A priori*, estas condiciones conducirían también a tetrahidrofuranos por reacción del doble enlace distal del dieno más rico en electrones y posterior ciclación. De esta forma se intentaba buscar un método alternativo que permitiese obtener epoxi tetrahidrofuranos a escala multigramo. Además, esta nueva ruta podría permitir el acceso a tetrahidrofuranos 2,5-*trans* que no eran accesibles mediante el método de epoxidación nucleófila.

El primer reactivo que se probó en el grupo de trabajo para llevar a cabo la epoxidación del doble enlace distal fue *m*-CPBA.¹⁵⁶ El sustrato sobre el que se probaron estas condiciones en primer lugar fue el dieno con R = Ph en posición alílica. Lo primero que se observó fue la rápida oxidación del grupo sulfóxido a sulfona (control por CCF), mientras que la epoxidación transcurría lentamente en varios días para dar mezclas poco selectivas de los correspondientes dihidrofuranos. Se eligió el tolueno como disolvente estándar para llevar a cabo el estudio ya que la menor polaridad del disolvente producía una ligera mejora en la estereoselectividad y un ligero aumento en la velocidad de la reacción. Después de varios días de reacción se llegaba a mezclas complejas que se componían de los correspondientes monoepóxidos y de los dihidrofuranos (productos ciclados en las condiciones ácidas de reacción) aunque con buenos rendimientos globales tras cromatografía. En la tabla 2.2 pueden verse los resultados de estos primeros experimentos que muestran la baja diastereoselectividad de la epoxidación y los buenos rendimientos globales del método tras 2 ó 3 pasos de reacción. Se puede observar también que para los sustratos alifáticos las velocidades de reacción eran mayores, y que en el

¹⁵⁶ Schwartz, N. N.; Blumbers, J. H. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1976-1979.

caso de R = Et pudo controlarse la reacción de modo que no se obtuvieran los productos ciclados **AF**.

Tabla 2.2. Epoxidación electrófila de hidroxi sulfinil dienos .

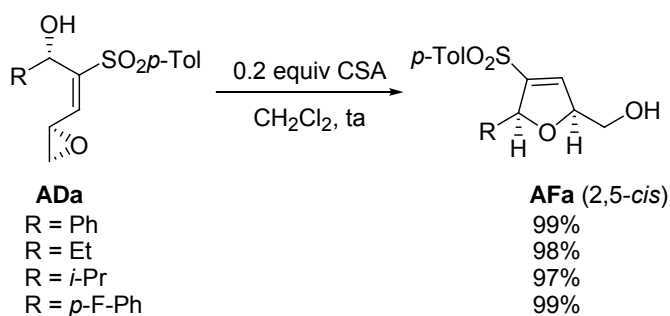


<u>Sustrato</u>	<u>Condiciones</u>	<u>CR:AD:AF^a</u>	<u>ADa:ADb^a</u>	<u>AFa:AFb^a</u>	<u>Rto^b</u>
R = Ph	CH ₂ Cl ₂ , 4 días	0:81:19	57:43	57:43	73%
R = Ph	Et ₂ O, 5 días	50:50:0	50:50	---	76%
R = Ph	tolueno, 3.5 días	0:80:20	61:39	61:39	76%
R = Et	tolueno, 20 h	9:91:0	62:38	---	85%
R = <i>i</i> -Pr	tolueno, 38 h	0:70:30	58:42	75:25	84%
R = <i>p</i> -F-Ph	tolueno, 3 días	0:83:17	59:41	60:40	94%

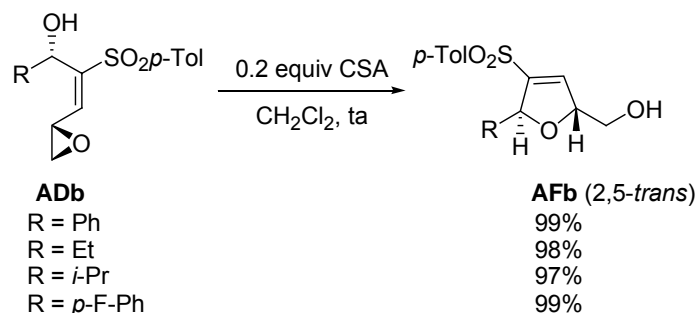
^a Determinado por ¹H RMN de la mezcla de reacción. ^b Rendimiento global tras cromatografía.

Se buscaron a continuación condiciones para ciclar los monoepóxidos una vez aislados de la mezcla de reacción para llegar a una conversión completa hacia los dihidrofuranos. Se probaron en primer lugar condiciones básicas como *t*-BuOK en THF y NaH en THF pero solamente en el segundo caso se obtuvieron los productos ciclados aunque con bajo rendimiento. El paso de ciclación se llevó a cabo finalmente en condiciones ácidas catalíticas usando 0.2 equiv de CSA en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente con excelentes rendimientos.¹⁵⁷ En el esquema 2.2.58 se muestran estas reacciones de ciclación para todos los monoepóxidos sintetizados por tratamiento con *m*-CPBA.

Esquema 2.2.58

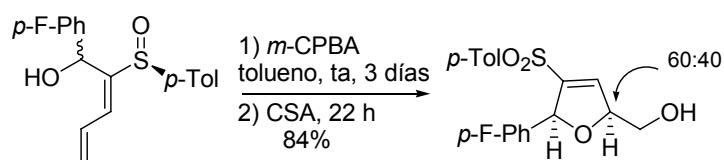


¹⁵⁷ Nicolaou, K. C.; Prasad, C. V. C.; Somers, P. K.; Hwuang, C.-K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5330-5334.



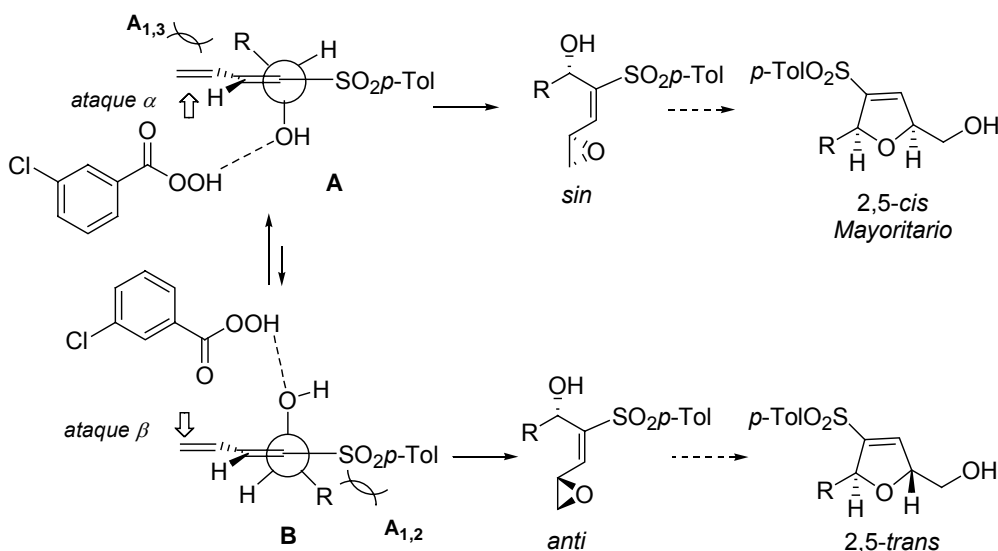
Finalmente se consiguió llevar a cabo la transformación directa de los hidroxi sulfonil dienos a los dihidrofuranos por adición de CSA a la mezcla de reacción con *m*-CPBA en tolueno una vez comprobado (por CCF) que el paso de epoxidación se había completado. Esta alternativa sin embargo no resultaba del todo útil para determinados R dado que la separación de los correspondientes dihidrofuranos 2,5-*cis* de los 2,5-*trans* era especialmente difícil. En esos casos resultaba más útil aislar primero los monoepóxidos y ciclar por separado por tratamiento con CSA. En el esquema 2.2.59 se muestra el caso de R = *p*-F-Ph que mediante la segunda variante del método se transformó en la correspondiente mezcla de dihidrofuranos con muy buen rendimiento.

Esquema 2.2.59



La justificación de las selectividades obtenidas con *m*-CPBA se hizo asumiendo un estado de transición parecido a reactivos en el que el confórmero más estable fuera a su vez el más reactivo y queda fijado por el balance de tensiones alílicas $A_{1,2}$ y $A_{1,3}$. Se tuvo en cuenta además que dado el carácter coordinante del perácido se puede producir un efecto director del hidroxilo en posición alílica, sobre todo en disolventes poco polares (Esquema 2.2.60).

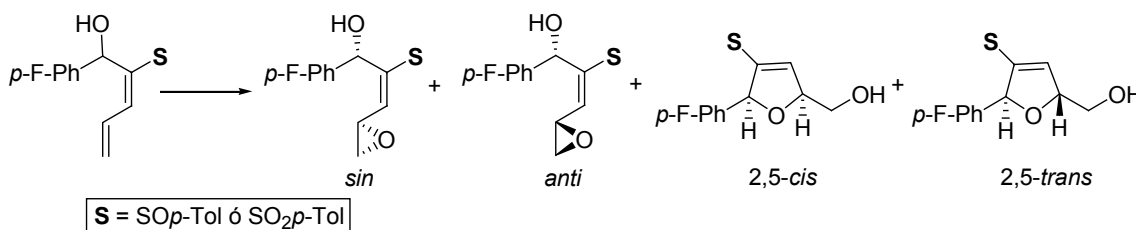
Esquema 2.2.60



A pesar de la utilidad sintética del método, se decidió probar otros agentes epoxidantes no quirales debido a la baja estereoselectividad del proceso. Con este propósito se realizó un breve estudio de distintas condiciones que pudieran modular la selectividad del proceso controlada por factores estéricos, electrónicos o de enlace de hidrógeno. En la tabla 2.3 se recogen los resultados del estudio. De las condiciones estudiadas, sólo los ácidos peroximínicos de Payne generados a partir de H_2O_2 y acetonitrilo o benzonitrilo condujeron a mezclas algo más selectivas (70:30) de los isómeros 2,5-*cis* y 2,5-*trans*, sin embargo las reacciones resultaron ser extremadamente lentas. Esta mejora de la selectividad podía ser explicada por una posible mejor coordinación del hidroxilo del sustrato y el perácido.

El uso de dimetildioxirano recientemente preparado conducía de forma rápida a los productos de epoxidación con buen rendimiento pero sin ninguna selectividad. Cuando se utilizó oxono la estereoselectividad fue igual a la encontrada para *m*-CPBA (60:40). La misma falta de reactividad se observó cuando se usó acetona-oxono que generaba *in situ* el dioxirano. En este último caso se observó una selectividad ligeramente favorable a la formación del isómero 2,5-*trans* quizá debido a la modulación por parte de los disolventes polares usados.

Tabla 2.3. Estudio de epoxidación del hidroxi sulfonil dieno $R = p\text{-F-Ph}$.



<u>Entrada</u>	<u>Sustrato</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Monoepox:DHF</u>	<u>sin:anti</u>	<u>2,5-cis:2,5-trans</u>	<u>Rto</u>
1	$\text{SO}_2p\text{-Tol}$	Oxono $\text{MeOH:H}_2\text{O}$ ta, 22h	0:100	---	60:40	18%
2	$\text{SO}_2p\text{-Tol}$	Acetona, oxono, NaHCO_3 ta, 46 h		45:55	45:55	---
3	$\text{SO}_2p\text{-Tol}$	DMDO CH_2Cl_2 0 °C, 4 h	85:15	50:50	50:50	74%
4	$\text{SO}_p\text{-Tol}$	CH_3CN H_2O_2 NaHCO_3 MeOH ta, 6 días	0:100	---	70:30	61%
5	$\text{SO}_p\text{-Tol}$	$\text{PhCN, H}_2\text{O}_2$ NaHCO_3 , MeOH ta, 4 días	0:100	---	70:30	---

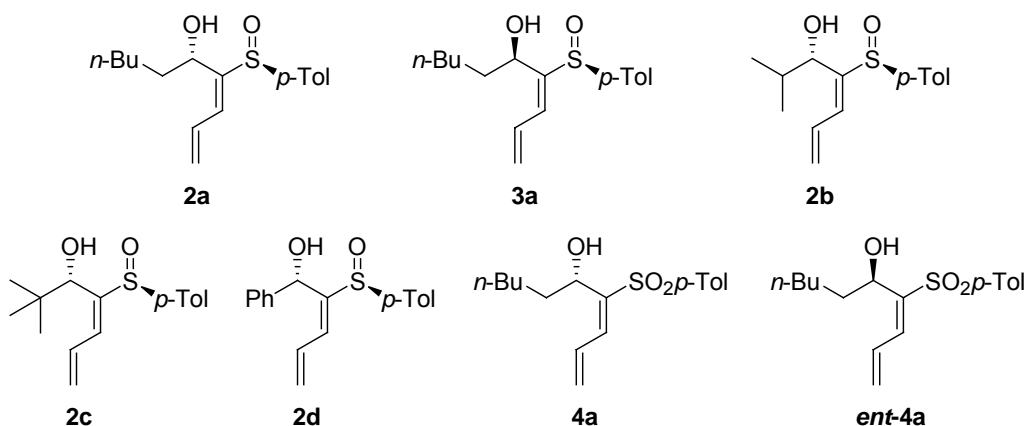
2.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

2.3.1. Sustratos sin sustitución en el dieno.

2.3.1.1. Resultados preliminares: epoxidación sobre hidroxi sulfinil dienos.

Para iniciar el estudio de epoxidación se eligieron los hidroxi sulfinil dienos **2a**, **3a**, **2b**, **2c**, **2d** y los hidroxi sulfonil dienos **4a** y **ent-4a** que se muestran en el esquema 2.3.1. Con estos sustratos nos planteábamos estudiar la influencia del grupo sulfinilo en la reacción así como la influencia de la diferente sustitución en posición alílica.

Esquema 2.3.1



La mezcla 63:37 de sulfinil dienos **1Z/1E** se preparó por el método de Craig¹⁵⁸ en un solo paso mediante reacción Horner-Wadsworth-Emmons. La síntesis de los hidroxi sulfinil dienos **2a** y **3a** se llevó a cabo por condensación a baja temperatura del litio dienil sulfóxido geoméricamente puro, obtenido por litiación de la mezcla de sulfinil dienos ópticamente puros **1Z/1E** con *n*-hexanal (Esquema 2.3.2).¹⁵⁹ Adicionalmente se llevaron a cabo las reacciones de Mitsunobu para la interconversión de ambos diastereómeros. Los hidroxi sulfonil dienos **4a** y **ent-4a** se sintetizaron a partir de **2a** y **3a** por oxidación del átomo de azufre con MMPP en MeOH con buenos rendimientos. Los sustratos **2b**¹⁶⁰ y **2c**¹⁶¹ se encontraban disponibles en el grupo de trabajo en el momento de realizar el estudio y se preparan siguiendo el mismo método de condensación de sulfinil dienos con aldehídos.

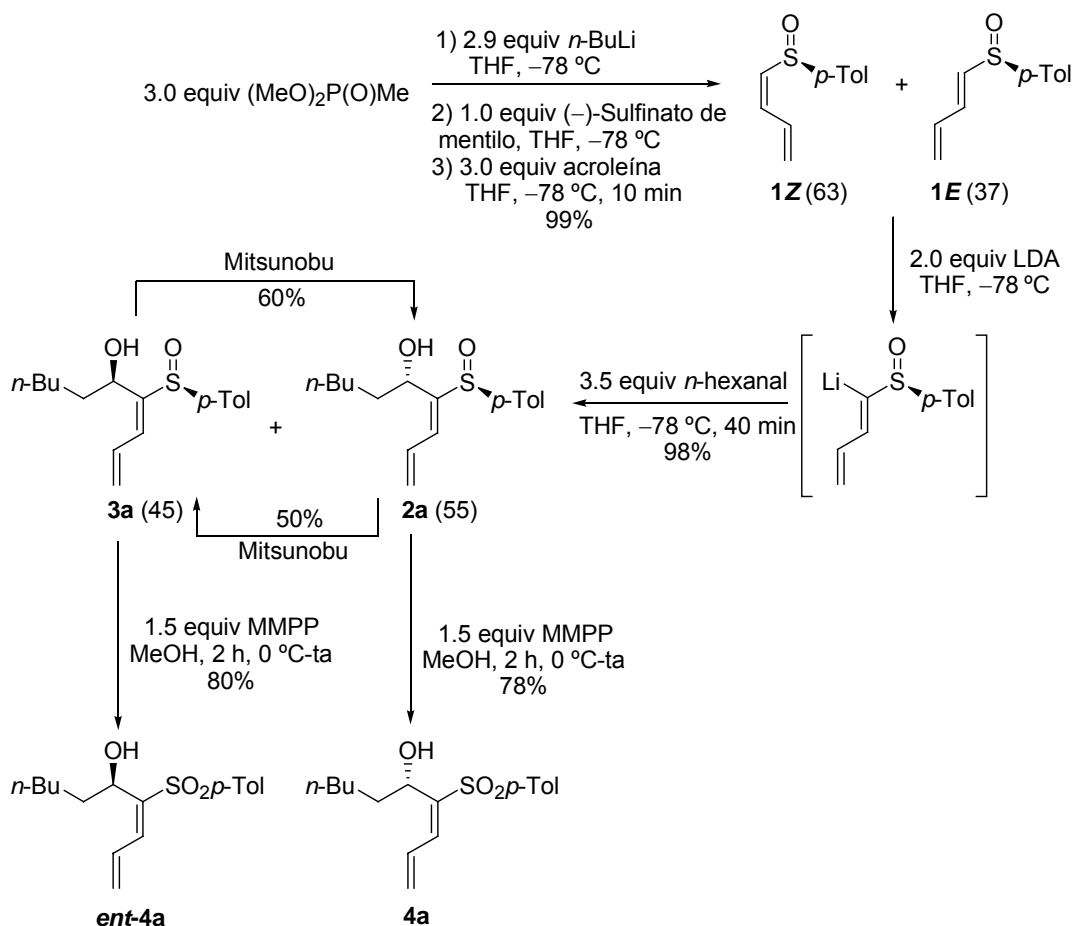
¹⁵⁸ Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11263-11304.

¹⁵⁹ La litiación con LDA de *E* vinil y dienil sulfóxidos transcurre con retención de geometría y sin racemización; la litiación de los isómeros *Z* transcurre con inversión de la geometría y sin racemización: a) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Miura, K.; Hulce, M. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2307-2314. b) Cheng, H.-C.; Yang, T.-H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 673-676. c) Solladié, G.; Moine, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6097-6098. e) Fawcett, J.; House, S.; Jenkins, P. R.; Lawrence, N. J.; Russell, D. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 67-73.

¹⁶⁰ Mercedes Ureña Montilla, Instituto de Química Orgánica General, CSIC.

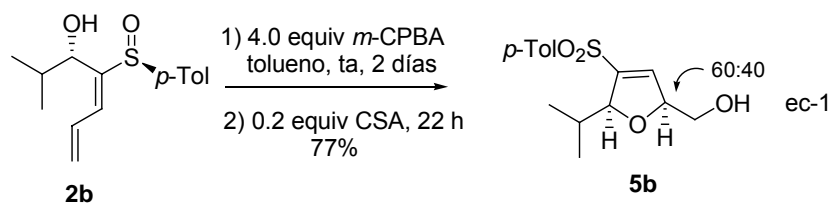
¹⁶¹ Dr. Iñaki Osante García, Instituto de Química Orgánica General, CSIC.

Esquema 2.3.2

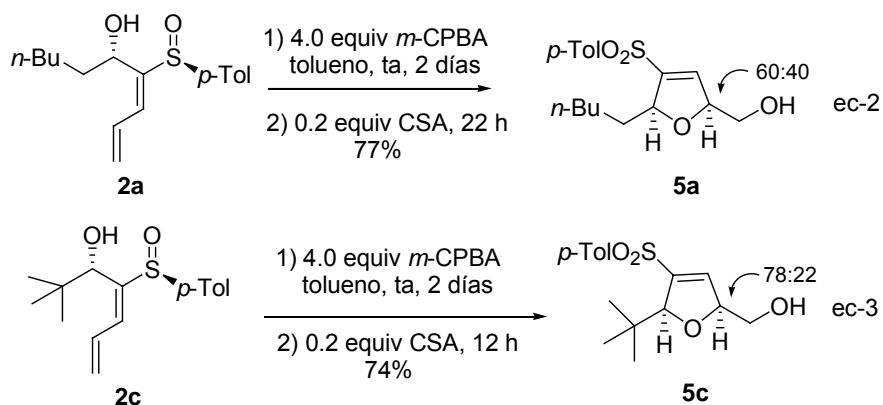


La tendencia intrínseca del sustrato **2b** frente a la epoxidación electrófila con *m*-CPBA ya había sido estudiada en nuestro grupo como se citó en el apartado de antecedentes. Esta reacción proporcionaba, tras ciclación con CSA de los monoepóxidos intermedios, una mezcla inseparable de dihidrofuranos en relación 60:40 a favor del isómero 2,5-*cis* (Esquema 2.3.3, ec-1).^{23d} La reacción del sustrato **2a** en las mismas condiciones condujo a una mezcla 60:40 también inseparable y de nuevo favorable al isómero 2,5-*cis* (ec-2). Cuando se hizo la reacción con el hidroxi sulfinil dieno **2d** con un *tert*-butilo en posición alílica, la selectividad de la epoxidación fue superior a las obtenidas anteriormente siendo 78:22 a favor del isómero 2,5-*cis* (ec-3).

Esquema 2.3.3

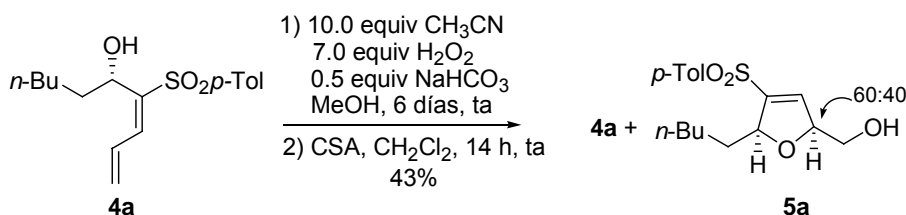


^{23d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.



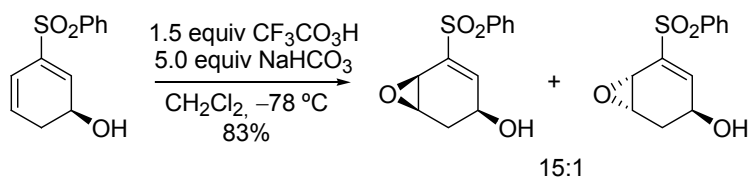
Antes de estudiar el comportamiento de los hidroxi sulfinil dienos frente a métodos enantioselectivos de epoxidación, se realizaron unos experimentos utilizando reactivos aquirales para ver si se obtenían diastereoselectividades diferentes a las encontradas con *m*-CPBA. Se utilizaron los sustratos modelo **2a** y **4a** para estos ensayos. La epoxidación en condiciones de Payne⁹⁶ del sulfinil dieno **4a** proporcionó después de 6 días de reacción una mezcla compuesta por producto de partida, los correspondientes monoepóxidos y los sulfinil dihidrofuranos. Esta mezcla se filtró por gel de sílice y se cicló con CSA para dar una mezcla del sulfinil dieno **4a** sin reaccionar y de los dihidrofuranos **5a**. La selectividad de la epoxidación fue exactamente la misma que la obtenida con *m*-CPBA, 60:40 (Esquema 2.3.4).

Esquema 2.3.4



La epoxidación con ácido trifluoroperacético ($\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$) a baja temperatura ha proporcionado excelentes diastereoselectividades sobre dienos cíclicos y acíclicos.¹⁶² *Fuchs y col.* utilizaron estas condiciones sobre ciclohexenil sulfonas con excelentes rendimientos y con una marcada selectividad hacia la formación del monoepóxido *sin* (Esquema 2.3.5).¹⁵

Esquema 2.3.5



Utilizamos estas condiciones sobre el hidroxi sulfinil dieno **2a** generando el perácido *in situ*, aunque en ausencia de base. Después de 5 días de reacción y dejando que la

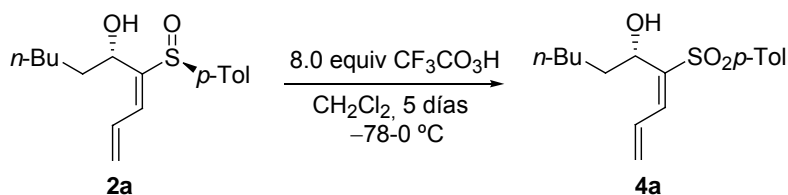
⁹⁶ Payne, G. B. *Tetrahedron* **1962**, 18, 763-765.

¹⁶² a) Lee, K. W.; Choi, H.; Lee, B. H.; Choi, B. S.; Chang, J. H.; Kim, Y. K.; Lee, J. H.; Heo, T.; Nam, D. H.; Shin, H. *Synlett* **2005**, 3136-3138. b) Wikteliuss, D.; Berts, W.; Jensen, A. J.; Gullbo, J.; Saitton, S.; Csöreg, I.; Luthman, K. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3600-3609.

¹⁵ Hentemann, M.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **1999**, 1, 355-357.

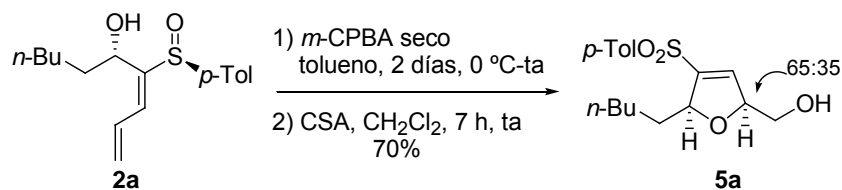
temperatura ascendiera hasta 0 °C solamente se produjo la oxidación del átomo de azufre a la correspondiente sulfona (Esquema 2.3.7).

Esquema 2.3.7



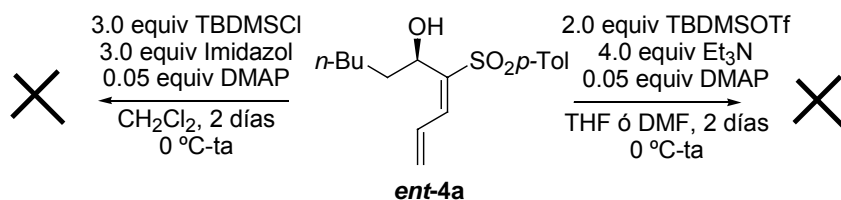
Se decidió a continuación, hacer algún experimento modificando las condiciones de epoxidación con *m*-CPBA. Pensamos realizar un experimento en condiciones anhidras y para ello se sometió al *m*-CPBA comercial (70%) a un cuidadoso proceso de secado. Se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro y se lavó varias veces con disolución 5% NaHCO₃, para posteriormente secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se secó a vacío de trompa durante más de una hora. Este perácido “seco” se utilizó para la epoxidación del hidroxi sulfinil dieno **2a** siguiendo el procedimiento general. La selectividad mejoró ligeramente (65:35) y el rendimiento fue parecido al obtenido con el *m*-CPBA comercial (Esquema 2.3.8).

Esquema 2.3.8



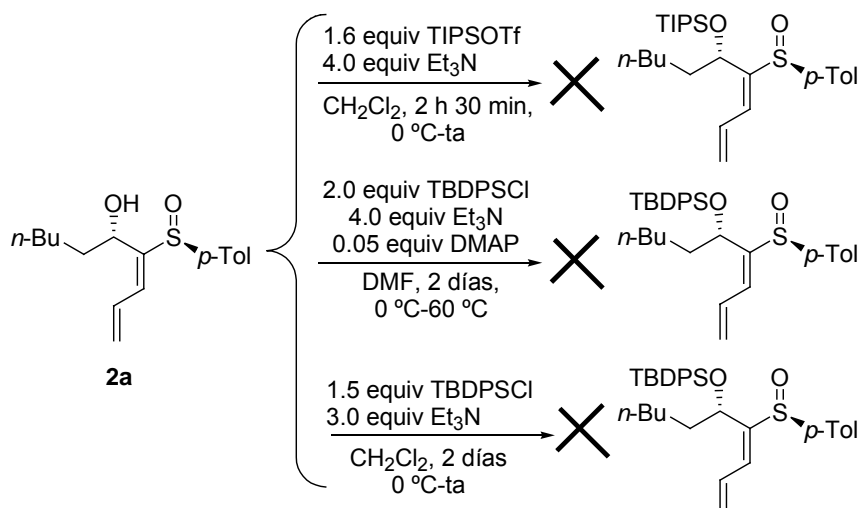
Se contempló entonces la posibilidad de introducir un grupo voluminoso en la molécula mediante sililación del hidroxilo alílico que pudiera causar algún efecto en la selectividad de la epoxidación. Los primeros intentos fallidos de formación de silil éteres se realizaron sobre el sulfinil dieno **ent-4a** en las condiciones que se muestran en el esquema 2.3.9. En ambos casos se recuperó el producto de partida sin reaccionar.

Esquema 2.3.9



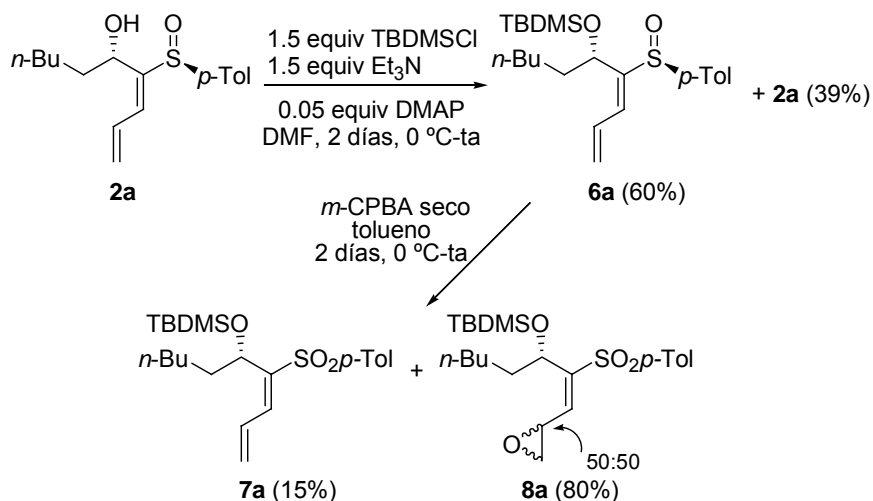
A continuación intentamos proteger el hidroxilo sobre el sulfinil dieno **2a** usando las condiciones que aparecen en el esquema 2.3.10. Se utilizaron diferentes reactivos y disolventes, e incluso cuando se usó DMF se calentó la mezcla pero no hubo reacción en ningún caso.

Esquema 2.3.10



Finalmente se consiguió sililar el sulfinil dieno **2a** (TBDMSCl, Et₃N, DMF) para dar el silil éter **6a** (Esquema 2.3.11). El intento de epoxiación con *m*-CPBA “seco” condujo a una pequeña cantidad de la dienil sulfona sililada **7a**, junto con una mezcla equimolecular de los correspondientes monoepóxidos.

Esquema 2.3.11

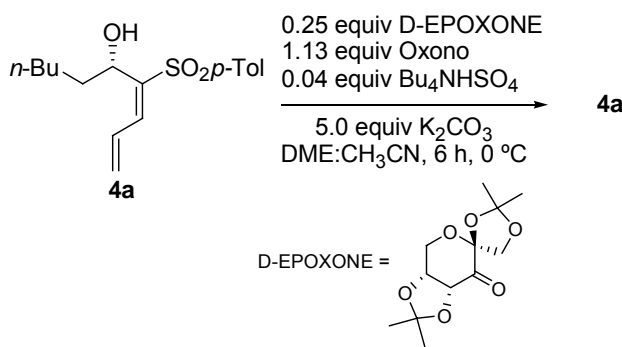


Dado que estas modificaciones no aportaban ninguna mejora en la selectividad, decidimos probar métodos enantioselectivos de epoxidación sobre nuestros sustratos. Fijamos nuestra atención en primer lugar en la epoxidación de Shi debido a los excelentes resultados obtenidos con este método para dienos acíclicos.¹⁵³ Utilizamos las condiciones de reacción que recientemente ha aplicado sobre polienos el grupo de *Amos B. Smith III*,¹⁶³ empleando como catalizador la cetona comercial desarrollada por Shi. Solamente se recuperó producto de partida inalterado en la reacción sobre el hidroxi sulfonyl dieno **4a** (Esquema 2.3.12).

¹⁵³ Frohn, M.; Dalkiewicz, M.; Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2948-2953.

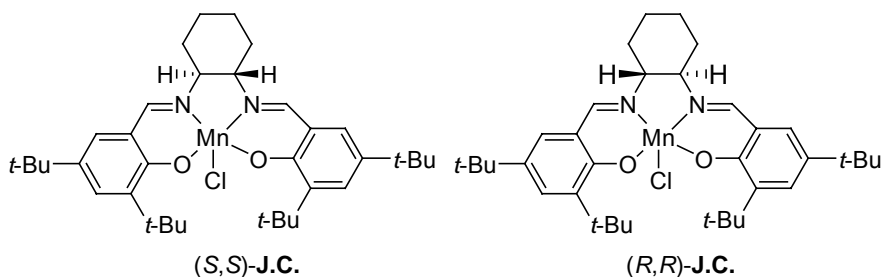
¹⁶³ Smith, A. B., III; Walsh, S. P.; Frohn, M.; Duffey, M. O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 139-142.

Esquema 2.3.12



A continuación, decidimos ensayar la epoxidación de Jacobsen sobre nuestros hidroxi sulfonil y sulfonil dienos.¹⁶⁴ Utilizamos los catalizadores comerciales desarrollados por Jacobsen (Esquema 2.3.13): cloruro de (*R,R*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III), (*R,R*)-**J.C.** y el cloruro de (*S,S*)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III), (*S,S*)-**J.C.**^{114a} Las reacciones se llevaron a cabo en una mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH a 0 °C de temperatura utilizando H_2O_2 como oxidante y NH_4OAc como aditivo.¹⁴⁹ Puesto que las reacciones resultaron lentas y tardaban varios días en completarse, se conservaron en nevera durante las noches.

Esquema 2.3.13



Mediante la epoxidación de Jacobsen, se obtuvieron mezclas de monoepóxidos, que tras una filtración por gel de sílice, se ciclaron con CSA. De esta forma se llegó a los sulfonil dihidrofuranos ya conocidos y se pudo determinar la estereoselectividad de la epoxidación mediante el análisis de los ^1H RMN de los crudos de reacción.

La tabla 2.4 recoge los resultados para los hidroxi dienos de configuración *S* en el centro alílico: **2a**, **2b**, **2c** y **4a**. En la entrada 1 se muestra el resultado de la reacción sobre el hidroxi sulfonil dieno **4a**, usando el catalizador (*R,R*)-**J.C.**. Después del paso de ciclación con CSA se llegó a una mezcla de producto de partida sin reaccionar y de los correspondientes sulfonil dihidrofuranos **10a** en mezcla 64:36 en la que el mayoritario era el isómero 2,5-*trans*.

¹⁶⁴ A partir de este momento nos referiremos a la epoxidación de Jacobsen en vez de Katsuki-Jacobsen ya que los catalizadores empleados en esta memoria fueron los desarrollados por Jacobsen exclusivamente.

^{114a} Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064.

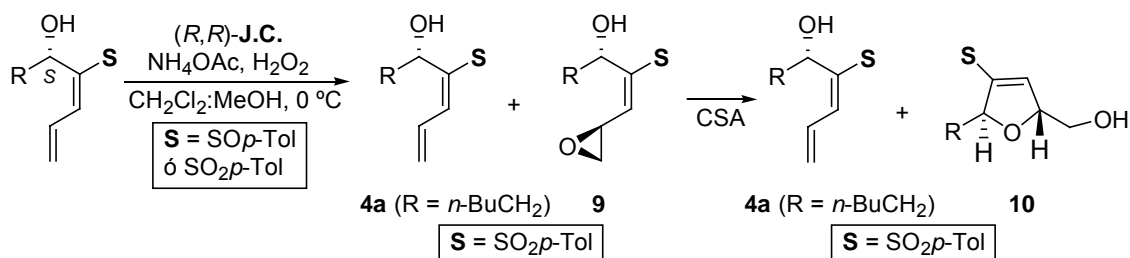
¹⁴⁹ Chen, Y.; Evarts Jr, J. B.; Torres, E.; Fuchs, P. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3571-3574.

Por tanto se invertía la selectividad facial en la epoxidación respecto al *m*-CPBA aunque seguía siendo del mismo orden.

El seguimiento por CCF de la reacción sobre el hidroxi sulfinil dieno **2a**, mostró que la oxidación del átomo de azufre a la sulfona correspondiente era relativamente rápida. A menor tiempo de reacción y con una única adición de reactivos se obtuvo un resultado similar al de **4a** en cuanto a selectividad y mejoró el rendimiento (entrada 2). Pudo comprobarse que a mayores tiempos de reacción y sucesivas adiciones de reactivos la conversión global del proceso mejoraba (entrada 3). En el caso del sustrato **2b**, se llegó a la mezcla de sulfinil dihidrofuranos 66:34, **10b** a favor del isómero 2,5-*trans* de nuevo, con buen rendimiento (entrada 3).

Casi idéntico resultado (mezcla 65:35, **10c**) se obtuvo para el sustrato **2c** usando un 20% de catalizador en total y después de 7 días de reacción (entrada 4). Todo parece indicar que es el catalizador quién controla el proceso independientemente del estado de oxidación del azufre y de la naturaleza del sustituyente R.

Tabla 2.4. Epoxidación de Jacobsen sobre (*S*)-hidroxi sulfinil y sulfonyl dienos.



<i>Entrada</i>	<i>Sustrato</i>	<i>R/S</i>	<i>Condiciones</i>	<i>Rdto^a (Selectividad)</i>
1	4a	<i>n</i> -BuCH ₂ / SO ₂ <i>p</i> -Tol	7.5% (<i>R,R</i>)-J.C. 1.5 equiv NH ₄ OAc 12.0 equiv H ₂ O ₂ 1 día	30% 4a + 25% 10a (64:36)
2	2a	<i>n</i> -BuCH ₂ / SO <i>p</i> -Tol	5% (<i>R,R</i>)-J.C. 1.0 equiv NH ₄ OAc 8.0 equiv H ₂ O ₂ 16 h	30% 4a + 60% 10a (60:40)
3	2b	<i>i</i> -Pr/ SO <i>p</i> -Tol	15% (<i>R,R</i>)-J.C. 3.0 equiv NH ₄ OAc 24.0 equiv H ₂ O ₂ 6 días	74% 10b (66:34)
4	2c	<i>t</i> -Bu/ SO <i>p</i> -Tol	20% (<i>R,R</i>)-J.C. 4.0 equiv NH ₄ OAc 32.0 equiv H ₂ O ₂ 7 días	75% 10c (65:35) ^b

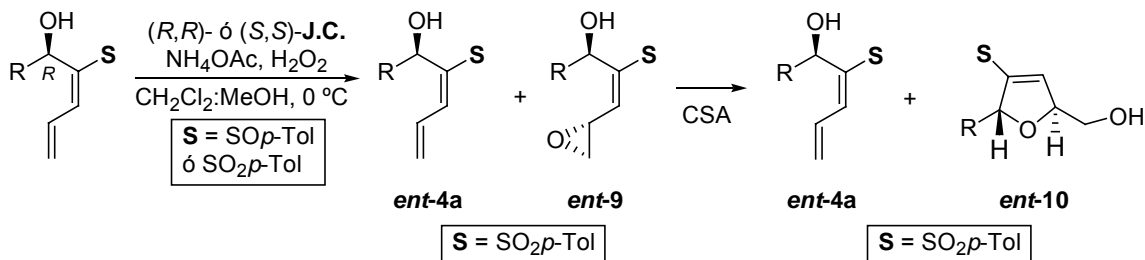
^a Rendimientos de productos aislados tras cromatografía en columna. ^b En el ¹H RMN de la mezcla se detectaron monoepóxidos en los que el estado de oxidación del azufre era de sulfóxido (28%), pero después de la ciclación no pudieron aislarse los correspondientes sulfinil dihidrofuranos.

En la tabla 2.5 se recogen los resultados de epoxidación y ciclación obtenidos para el hidroxi sulfinil dieno de configuración *R* en el centro alílico, **3a** y del hidroxi sulfonyl dieno *ent*-

4a. Usando el catalizador (*R,R*)-**J.C.** con los sustratos **ent-4a** y **3a** (entradas 1 y 2) se obtuvieron mayoritariamente los sulfinil dihidrofuranos de estereoquímica 2,5-*cis*, **ent-5a**.

Cuando sobre **3a** se llevó a cabo la reacción con el catalizador (*S,S*)-**J.C.** se invirtió la selectividad de la reacción para dar una mezcla (57:43), **ent-10a** ligeramente enriquecida en el sulfinil dihidrofurano 2,5-*trans* (entrada 3). De nuevo, tiempos largos de reacción y adiciones sucesivas de reactivos condujeron a rendimientos superiores.

Tabla 2.5 Epoxidación de Jacobsen sobre (*R*)-hidroxi sulfinil y sulfinil dienos.



<u>Entrada</u>	<u>Sustrato</u>	<u>R/S</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Rdto^a (Selectividad)</u>
1	ent-4a	<i>n</i> -BuCH ₂ /SO ₂ <i>p</i> -Tol	7.5% (<i>R,R</i>)- J.C. 1.5 equiv NH ₄ OAc 12.0 equiv H ₂ O ₂ 1 día	27% ent-4a + 60% ent-5a (46:54)
2	3a	<i>n</i> -BuCH ₂ /SO _p -Tol	25% (<i>R,R</i>)- J.C. 5.0 equiv NH ₄ OAc 40.0 equiv H ₂ O ₂ 11 días	90% ent-5a (40:60)
3	3a	<i>n</i> -BuCH ₂ /SO _p -Tol	25% (<i>S,S</i>)- J.C. 5.0 equiv NH ₄ OAc 40.0 equiv H ₂ O ₂ 11 días	88% ent-10a (57:43)

^a Rendimientos de productos aislados tras cromatografía en columna.

Estos primeros resultados del estudio, parecían indicar que para los hidroxi sulfinil y sulfinil dienos de configuración *S* en el centro alílico (Tabla 2.4), la epoxidación con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** conducía mayoritariamente aunque de forma ligera a sulfinil dihidrofuranos de estereoquímica 2,5-*trans*. Sin embargo era el catalizador (*S,S*)-**J.C.** sobre el sustrato **3a** de configuración *R* el que conducía aunque de forma discreta a los sulfinil dihidrofuranos 2,5-*trans* disustituídos (Tabla 2.5). Además, se pudo deducir que tanto el grupo sulfinilo como el grupo *R*, tenían escasa o nula participación en el proceso siendo el catalizador y la configuración absoluta del centro alílico los responsables de las selectividades observadas.

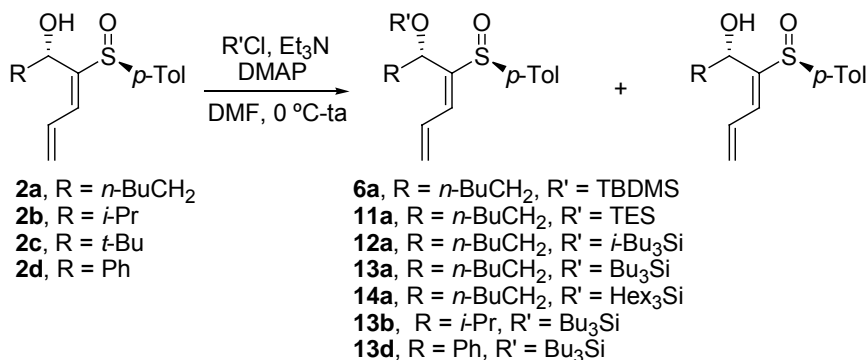
2.3.1.2. Epoxidación de Jacobsen sobre sililoxi sulfinil dienos.

Con el fin de poder mejorar la selectividad de la reacción y poder obtener de forma selectiva los dihidrofuranos 2,5-*trans*, decidimos introducir alguna modificación que pudiera conseguir este efecto. Existen antecedentes en los que la introducción de grupos voluminosos

en los alquenos de partida puede afectar a la enantioselectividad de la epoxidación de Jacobsen.¹²² La introducción de silil éteres en los hidroxi sulfinil dienos nos pareció la modificación más fácil y accesible sobre nuestros sustratos dado que habíamos sido capaces de introducir un grupo TBDMS en **2a**.

En la Tabla 3 se recogen las reacciones de sililación que se llevaron a cabo sobre los sustratos **2a-d** incluyendo el caso ya mencionado de sililación con TBDMSCl. Los grupos protectores que se pudieron introducir además fueron: TES, *i*-Bu₃Si, Bu₃Si y Hex₃Si. Los rendimientos de estas reacciones fueron de moderados (entradas 1, 5 y 7) a buenos (entrada 2), requiriendo en la mayoría de los casos la adición de más cantidades de reactivos y recuperando en muchos casos producto de partida después de la cromatografía. Cabe destacar que en el caso de **2c** (entrada 8, R = *t*-Bu) no hubo reacción posiblemente debido al fuerte impedimento estérico del sustrato.

Tabla 2.6. Reacciones de sililación de (*S*)-hidroxi sulfinil dienos.



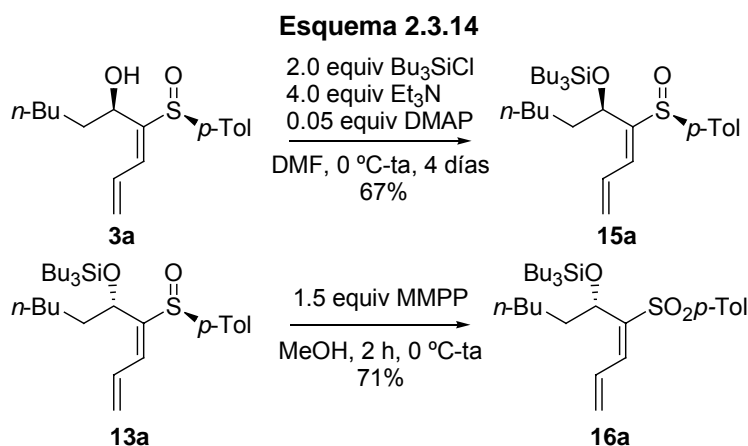
<i>Entrada</i>	<i>R</i>	<i>R'</i>	<i>Condiciones</i>	<i>Rdto</i> ^a	<i>Producto de partida recuperado</i>
1	<i>n</i> -BuCH ₂	TBDMS	1.5 equiv TBDMSCl 1.5 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 2 días	60%	39%
2	<i>n</i> -BuCH ₂	TES	1.5 equiv TESCl 3.0 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 16 h	89%	-
3	<i>n</i> -BuCH ₂	<i>i</i> -Bu ₃ Si	1.5+0.5 equiv <i>i</i> -Bu ₃ SiCl 3.0 + 1.0 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 1 día	63%	-
4	<i>n</i> -BuCH ₂	Bu ₃ Si	1.5+0.5+0.5 equiv Bu ₃ SiCl 3.0+1.0+1.0 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 2 días	64%	15%

¹²² Jacobsen, E. N.; Deng, L.; Furukawa, Y.; Martínez, L. E. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4323-4334.

5	<i>n</i> -BuCH ₂	Hex ₃ Si	1.5+0.5 equiv Hex ₃ SiCl 3.0+1.0 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 3 días	48%	40%
6	<i>i</i> -Pr	Bu ₃ Si	2.0 equiv Bu ₃ SiCl 4.0 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 2 días	75%	-
7	Ph	Bu ₃ Si	1.5+0.5 equiv Bu ₃ SiCl 3.0+1.0 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 5 días	60%	31%
8	<i>t</i> -Bu	Bu ₃ Si	1.5+1.0 equiv Bu ₃ SiCl 3.0+2.0 equiv Et ₃ N 0.05 equiv DMAP 3 días	-	94%

^a Rendimientos de productos aislados tras cromatografía en columna.

En el esquema 2.3.14 se muestra la sililación del alcohol **3a**, que es el único sustrato de configuración *R* en el centro alílico que utilizamos para el estudio, así como la reacción de oxidación del sustrato **13a** con MMPP para dar **16a**. El sililoxi sulfinil dieno **16a** nos daría la información acerca de la participación del grupo sulfinilo en la selectividad del proceso en los sustratos sililados.

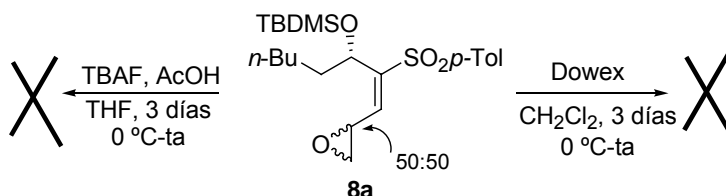


Una vez sintetizados los sililoxi sulfinil dienos comenzamos el estudio de epoxidación empleando las mismas condiciones y los mismos catalizadores utilizados con los hidroxi sulfinil dienos del apartado anterior. En este caso también después de las epoxidaciones se realizaba una simple filtración por gel de sílice que eliminaba los restos del catalizador y especies derivadas de éste. En algún caso después de esta sencilla purificación se pudieron aislar puros los monoepóxidos para su caracterización.

Para poder llegar a los sulfonil dihidrofuranos y comprobar su configuración por comparación con los productos conocidos, era necesaria la desprotección de los silil éteres. Con la mezcla de monoepóxidos **8a** que provenía del intento de epoxidación con *m*-CPBA del *tert*-butildimetilsililoxi sulfinil dieno **6a**, se probaron condiciones de desililación (Esquema 2.3.15). Se intentó en primer lugar la reacción con la resina Dowex debido a los buenos

resultados obtenidos en el grupo con este reactivo, sin embargo no hubo reacción. Las condiciones de desprotección con TBAF en presencia de AcOH tampoco funcionaron y se recuperó la mezcla de partida.

Esquema 2.3.15



Finalmente, el tratamiento con TBAF en THF a 0 °C de las mezclas de reacción conducía a los productos de desililación, y en algunos casos a los productos de ciclación buscados. Sin embargo, se decidió para mayor seguridad mantener el paso de ciclación con CSA después de la desprotección porque en otros casos se detectaron en los crudos de reacción de las desprotecciones monoepóxidos sin ciclar.

En la Tabla 2.7, se muestran los resultados de las reacciones de epoxidación y posterior desililación/ciclación, sobre los sililoxi sulfinil dienos **6a-13d** y sobre el sililoxi sulfonyl dieno **16a**.

Con el sustrato **6a**, las reacciones se llevaron a cabo con los dos catalizadores (Entradas 1 y 2). Con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** se observó una ligera mejora de la selectividad (71:29) hacia la formación del sulfonil dihidrofurano de configuración 2,5-*trans* **10a**. En la reacción con el catalizador (*S,S*)-**J.C.** (entrada 2), se invirtió la selectividad (40:60) obteniéndose una mezcla del sililoxi sulfonil dieno **7a** y de monoepóxidos **8a'** que no se desililó ni cicló.

La introducción del grupo TES, supuso una pequeña mejoría respecto al TBDMS con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** en cuanto a la selectividad pasando a ser 77:23 (entrada 3). De nuevo se probó con el catalizador enantiómero (entrada 4) obteniéndose análogo resultado al del sustrato **6a**. Puesto que el grupo TES causó un ligero aumento de selectividad frente a la epoxidación pensamos que otros grupos “más grandes” (no en cuanto a volumen estérico sino a la longitud o ramificación de las cadenas unidas al átomo de silicio) pudieran seguir la misma línea.

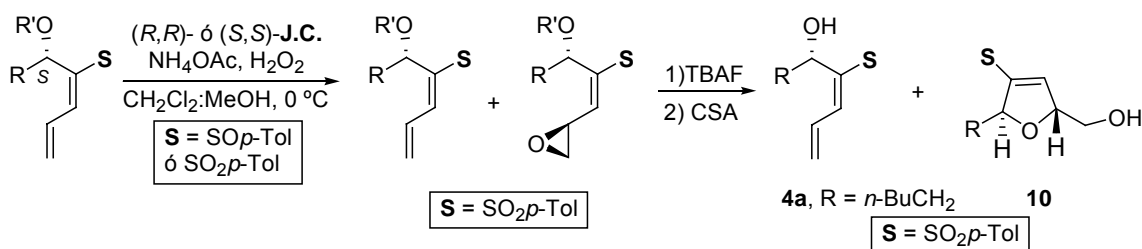
Con el grupo *i*-Bu₃Si (entrada 5) y el catalizador (*R,R*)-**J.C.** se consiguió una selectividad de 90:10 hacia la formación del monoepóxido que conduce al sulfonil dihidrofurano 2,5-*trans*, **10a**. La epoxidación con el (*S,S*)-**J.C.** produjo la misma selectividad facial pero de menor valor, 64:36 (entrada 6).

El grupo protector Bu₃Si en **13a** (entrada 7) proporcionó la misma selectividad que el *i*-Bu₃Si y además mejoró el rendimiento. La reacción del sililoxi sulfonil dieno **16a** con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** proporcionó una mezcla 90:10 de monoepóxidos **19a** con excelente rendimiento (entrada 8). De esta forma se demostraba que no existe participación del grupo sulfinilo en la reacción.

Esperando un nuevo aumento en la selectividad, se realizó la reacción sobre el sustrato con el grupo protector más voluminoso que habíamos podido sintetizar, el Hex_3Si . El sustrato **14a** (entrada 9) proporcionó con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** también una selectividad 90:10 a favor del monoepóxido que conduce mayoritariamente al dihidrofurano 2,5-*trans* **10a**.

Sobre los sustratos **13b** y **13d** ambos protegidos con el grupo Bu_3Si y con $\text{R} = i\text{-Pr}$ y Ph respectivamente, se realizaron las epoxidaciones con el catalizador (*R,R*)-**J.C.**, obteniéndose los dihidrofuranos correspondientes **10b** y **10c** como mezclas 90:10 enriquecidas en los isómeros 2,5-*trans*.

Tabla 2.7. Epoxidación de Jacobsen sobre (*S*)-sililoxi sulfinil y sulfonil dienos.



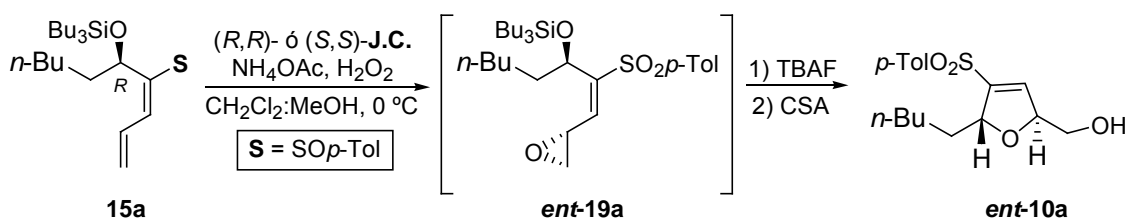
Entrada	Sustrato	R/R'	Condiciones	Rdto ^a
1	6a	<i>n</i> -BuCH ₂ /TBDMS	5% (<i>R,R</i>)- J.C. 1.0 equiv NH ₄ OAc 8.0 equiv H ₂ O ₂ 2 días	30% 4a + 60% 10a (71:29)
2	6a	<i>n</i> -BuCH ₂ /TBDMS	5% (<i>S,S</i>)- J.C. 1.0 equiv NH ₄ OAc 8.0 equiv H ₂ O ₂ 2 días	7a (49) + 8a' (51) (40:60) ^b
3	11a	<i>n</i> -BuCH ₂ /TES	5% (<i>R,R</i>)- J.C. 1.0 equiv NH ₄ OAc 8.0 equiv H ₂ O ₂ 2 días	35% 4a + 60% 10a (77:23)
4	11a	<i>n</i> -BuCH ₂ /TES	5% (<i>S,S</i>)- J.C. 1.0 equiv NH ₄ OAc 8.0 equiv H ₂ O ₂ 3 días	17a (51) + 18a' (49) (40:60) ^b
5	12a	<i>n</i> -BuCH ₂ / <i>i</i> -Bu ₃ Si	10% (<i>R,R</i>)- J.C. 2.0 equiv NH ₄ OAc 16.0 equiv H ₂ O ₂ 3 días	24% 4a + 73% 10a (90:10)
6	12a	<i>n</i> -BuCH ₂ / <i>i</i> -Bu ₃ Si	20% (<i>S,S</i>)- J.C. 4.0 equiv NH ₄ OAc 32.0 equiv H ₂ O ₂ 6 días	21% 4a + 75% 10a (64:36)
7	13a	<i>n</i> -BuCH ₂ /Bu ₃ Si	20% (<i>R,R</i>)- J.C. 4.0 equiv NH ₄ OAc 32.0 equiv H ₂ O ₂ 6 días	89% 10a (90:10)
8	16a	<i>n</i> -BuCH ₂ /Bu ₃ Si	15% (<i>R,R</i>)- J.C. 3.0 equiv NH ₄ OAc 24.0 equiv H ₂ O ₂ 6 días	97% 19a (90:10)

9	14a	<i>n</i> -BuCH ₂ /Hex ₃ Si	25% (<i>R,R</i>)- J.C. 5.0 equiv NH ₄ OAc 40.0 equiv H ₂ O ₂ 6 días	90% 10a (90:10)
10	13b	<i>i</i> -Pr/Bu ₃ Si	15% (<i>R,R</i>)- J.C. 3.0 equiv NH ₄ OAc 24.0 equiv H ₂ O ₂ 6 días	95% 10b (90:10)
11	13d	Ph/Bu ₃ Si	20% (<i>R,R</i>)- J.C. 4.0 equiv NH ₄ OAc 32.0 equiv H ₂ O ₂ 5 días	95% 10c (90:10)

^a Rendimientos de productos aislados tras cromatografía en columna. ^b Mezclas de productos que no se desililaron ni ciclaron. Datos correspondientes al espectro de ¹H RMN del crudo de reacción.

En la Tabla 2.8 se han recogido los dos experimentos de epoxidación que se realizaron con el sililoxi sulfinil dieno **15a**. La reacción con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** y posterior desprotección y ciclación condujo a una mezcla poco selectiva (60:40) a favor del isómero 2,5-*trans*. El mismo sustrato con el catalizador (*S,S*)-**J.C.** dio una selectividad 86:14 en la epoxidación y por tanto una mezcla 86:14 de sulfonil dihidrofuranos mayoritariamente 2,5-*trans* después de desprotección y ciclación.

Tabla 2.8. Epoxidación de Jacobsen sobre (*R*)-sililoxi sulfinil y sulfonil dienos.



Entrada	Sustrato	Condiciones	Rdto ^a
1	15a	20% (<i>R,R</i>)- J.C. 4.0 equiv NH ₄ OAc 32.0 equiv H ₂ O ₂ 11 días	98% ent-10a (60:40)
2	15a	20% (<i>S,S</i>)- J.C. 4.0 equiv NH ₄ OAc 32.0 equiv H ₂ O ₂ 11 días	89% ent-10a (86:14)

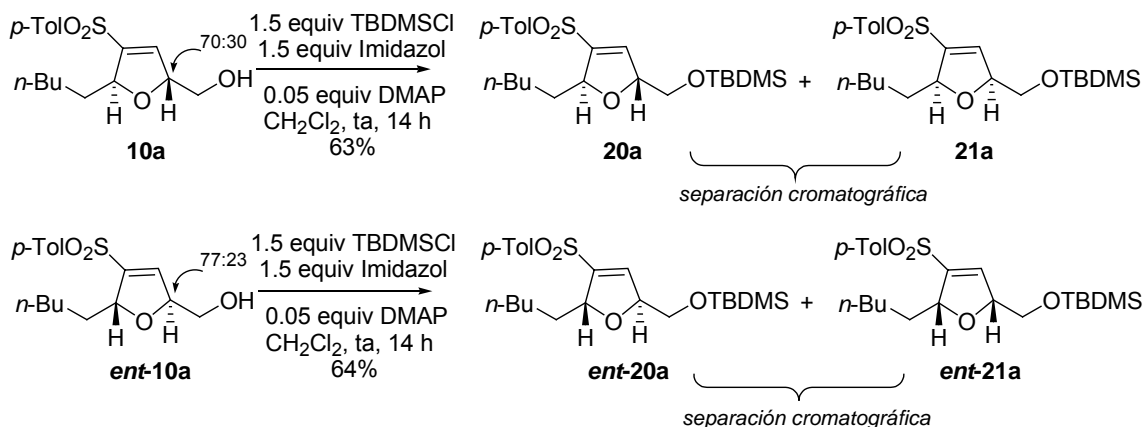
^a Rendimientos de productos aislados tras cromatografía en columna.

De los resultados obtenidos en el estudio de epoxidación sobre los sililoxi sulfinil dienos se puede deducir que el tamaño del grupo protector es crítico en la selectividad de la reacción. Además, se produce una doble estereoselección *matched* cuando se realiza la epoxidación sobre los sustratos de configuración *S* en el centro alílico con el catalizador (*R,R*)-**J.C.**, y en la reacción de los de configuración *R* con el catalizador enantiómero (*S,S*)-**J.C.**.

Con el fin de comprobar la pureza óptica de los productos obtenidos por este método, se sililaron mezclas de los sulfonil dihidrofuranos **10a** y **ent-10a** en proporción conocida. En el

grupo de trabajo se ha podido comprobar que las mezclas de dihidrofuranos 2,5-*cis* y 2,5-*trans* sililadas pueden separarse mediante cromatografía en columna mientras que con el OH libre son difícilmente separables. Los valores de rotación óptica de los productos obtenidos mediante la epoxidación de Jacobsen se compararon con patrones conocidos de los mismos productos obtenidos por el método de epoxidación/ciclación con *m*-CPBA/CSA (ver siguiente capítulo). Además se comprobó que los productos sililados provenientes de **10a** (**20a/21a**) y los de **ent-10a** (**ent-20a/ent-21a**) eran enantiómeros entre sí (Esquema 2.3.16).

Esquema 2.3.16



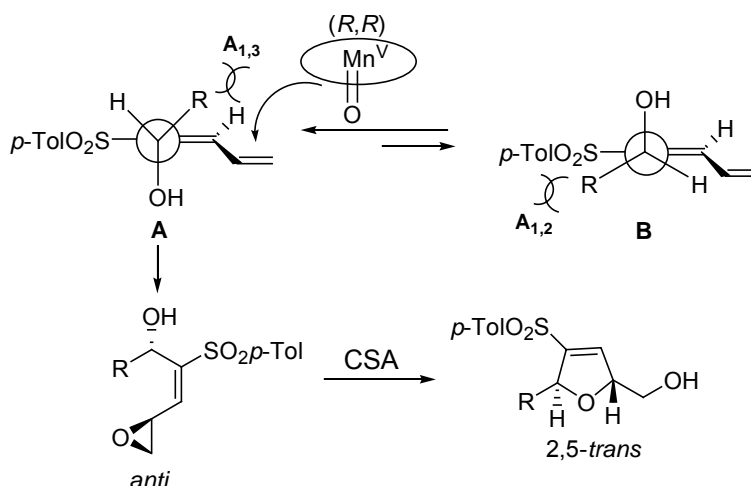
2.3.1.3. Racionalización de resultados.

Los resultados obtenidos en el estudio de epoxidación de Jacobsen de hidroxi y sililoxi sulfinil y sulfonil dienos se pueden justificar en base al análisis conformacional de los sustratos de partida asumiendo un estado de transición parecido a reactivos donde el conformero más estable fuera a su vez el más reactivo.

En primer lugar se debe asumir que el sulfóxido tiene nula participación en el proceso y lo primero que ocurre es su oxidación a sulfona. Se asume además que la conformación más estable queda fijada por el balance de tensiones alílicas $A_{1,2}$ y $A_{1,3}$ del estereocentro oxigenado respecto al grupo sulfonilo y al doble enlace terminal respectivamente. Según estas consideraciones, la tensión $A_{1,2}$ determina una conformación mayoritaria de mínima energía **A** y una de mayor energía **B**.

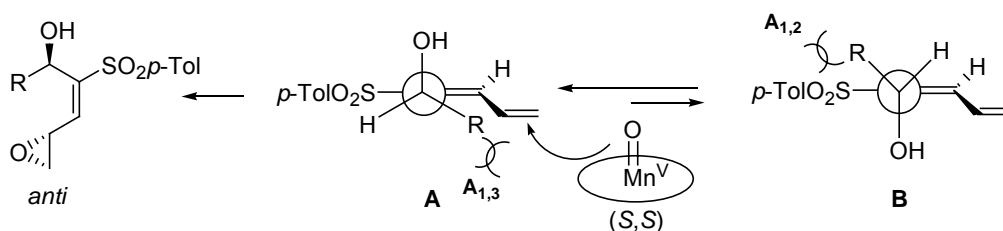
Para los sustratos de configuración *S* en el centro alílico (**2a**, **2b**, **2c** y **4a**) la aproximación del oxo-complejo se produce mayoritariamente aunque de forma moderada por la cara β de la molécula conduciendo mayoritariamente al monoepóxido *anti*, precursor del dihidrofurano 2,5-*trans* (Esquema 2.3.17).

Esquema 2.3.17



Para los sustratos de configuración *R* en el centro alílico, la aproximación del oxo-complejo se produce por la cara β utilizando el catalizador $(R,R)\text{-J.C.}$, y por la cara α usando el catalizador enantiómero $(S,S)\text{-J.C.}$. Esta última combinación, conduce mayoritariamente al monoepóxido *anti*, precursor del dihidrofurano 2,5-*trans* (Esquema 2.3.18).

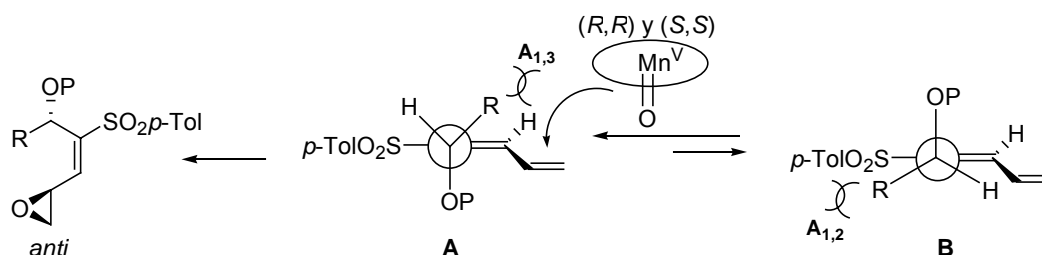
Esquema 2.3.18



La misma justificación se ha aplicado para los sililoxi sulfonil dienos en los que la presencia del grupo protector condiciona la cara por la que se aproxima el oxo-complejo al dieno y por tanto la selectividad facial.

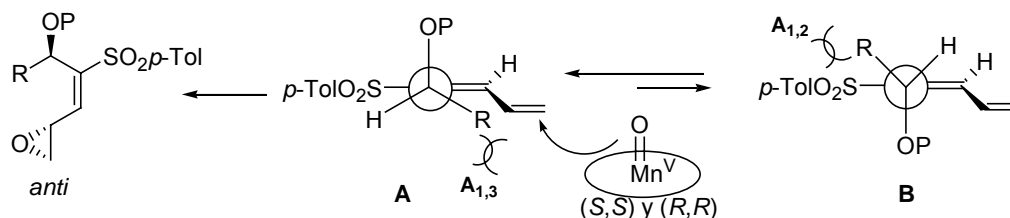
Para los sustratos de configuración *S* en el centro alílico, la selectividad de la epoxidación utilizando el catalizador $(R,R)\text{-J.C.}$ ("par *matched*") aumenta en función del tamaño del silil éter. Así pues, proponiendo una conformación de mínima energía **A**, la aproximación del oxo-complejo se produce mayoritariamente por la cara contraria al silil éter (Esquema 2.3.19). Esta aproximación conduce mayoritariamente al epóxido *anti* que es el que conduce al sulfonil dihidrofurano de configuración 2,5-*trans*. Cuando se utiliza el catalizador enantiómero $(S,S)\text{-J.C.}$ ("par *mismatched*") sobre el sililoxi sulfonil dieno con $P = i\text{-Bu}_3\text{Si}$, disminuye la selectividad pero la epoxidación se da mayoritariamente por la misma cara y por tanto hay control por parte del sustrato.

Esquema 2.3.19



En el caso del sililoxi sulfinil dieno **15a**, de configuración *R* en el centro alílico el par *matched* lo forma con el catalizador (*S,S*)-**J.C.** con el que proporciona la mayor selectividad. Se propone de igual forma una conformación de mínima energía **A**, de forma que el oxo-complejo se aproxima por la cara contraria al silil éter voluminoso (Esquema 2.3.20). El catalizador (*R,R*)-**J.C.**, se aproxima por la misma cara pero disminuye la selectividad. De nuevo, se manifiesta el control del sustrato en la selectividad de la reacción.

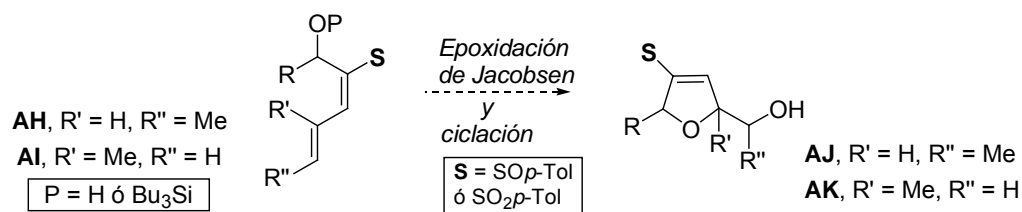
Esquema 2.3.20



2.3.2. Sustratos con sustitución en el dieno.

Debido a los prometedores resultados obtenidos con los sililoxi sulfinil dienos, decidimos ampliar el estudio sobre sustratos que presentaran mayor sustitución en el doble enlace terminal **AH** y **AI**. Esto permitiría acceder a dihidrofuranos con un nuevo centro quiral oxigenado en el caso de que la sustitución se introdujera en posición terminal del dieno **AH**, y a dihidrofuranos con un estereocentro cuaternario en el caso de introducir la sustitución en la posición interna del dieno **AI** (Esquema 2.3.21). Ambas funcionalidades están presentes en multitud de productos naturales como por ejemplo las acetogeninas^{33f} y las amfidinolidas.¹⁶⁵

Esquema 2.3.21

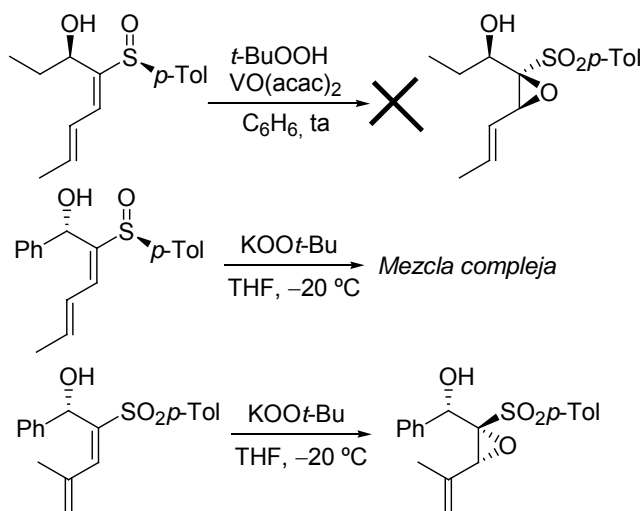


^{33f} Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M. C.; Borrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 269-303.

¹⁶⁵ a) Kobayashi, J.; Tsuda, M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 77-93. b) Fürstner, A.; Katting, E.; Lepage, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9194-9204.

Este tipo de sulfinil dienos ya había sido sintetizado en el grupo de trabajo siguiendo la metodología general, y había sido utilizado en estudios de epoxidación nucleófila ($\text{KOO}t\text{-Bu}$)¹⁶⁶ y de epoxidación con $\text{VO}(\text{acac})_2/t\text{-BuOOH}$ ^{24c} con pobres resultados en general. En el esquema 2.3.22 se muestran algunos ejemplos de las reacciones llevadas a cabo sobre estos dienos con mayor sustitución.

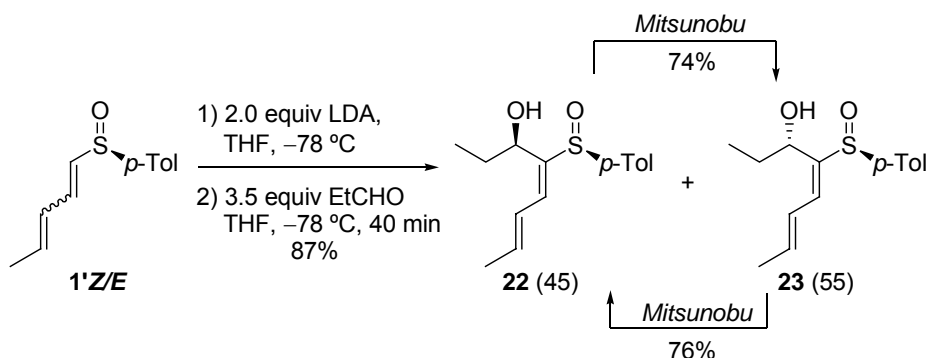
Esquema 2.3.22



2.3.2.1 Sustratos con sustitución en la posición terminal del dieno.

Se eligieron los hidroxi sulfinil dienos **22** y **23** como sustratos modelo para el estudio de epoxidación. Se prepararon siguiendo el procedimiento general mediante condensación de la especie litiada generada a partir de la mezcla de sulfinil dienos **1'Z/E** (disponible en el grupo) a baja temperatura con propionaldehído (Esquema 2.3.23).¹⁶⁷ Esta reacción condujo con buen rendimiento (87%) a la mezcla 45:55 de **22** y **23** que pudo separarse por cromatografía. Los alcoholes **22** y **23** además pudieron interconvertirse usando condiciones de Mitsunobu.

Esquema 2.3.23



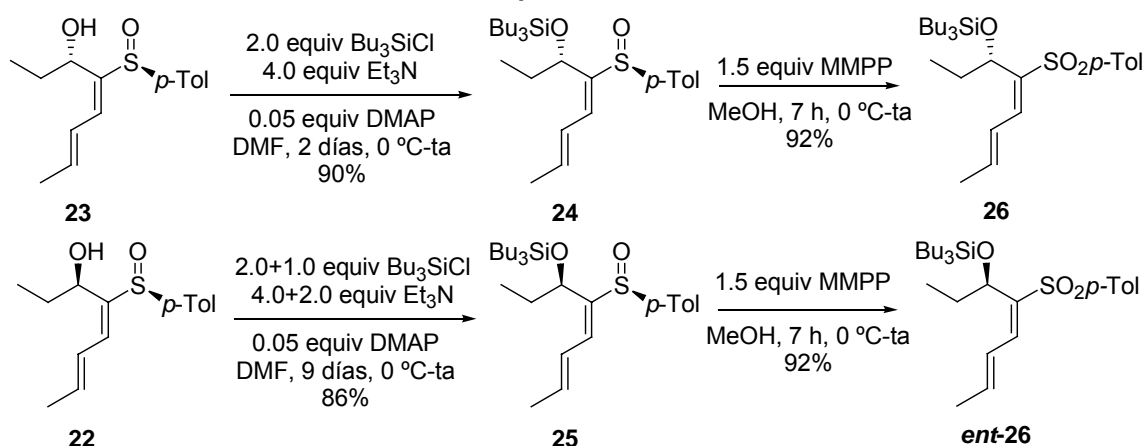
¹⁶⁶ Carlos Montero Salgado, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2001.

^{24c} Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1569-1575.

¹⁶⁷ Milagros Lorenzo García, Diploma de Estudios Avanzados, Universidad Autónoma de Madrid, 2003.

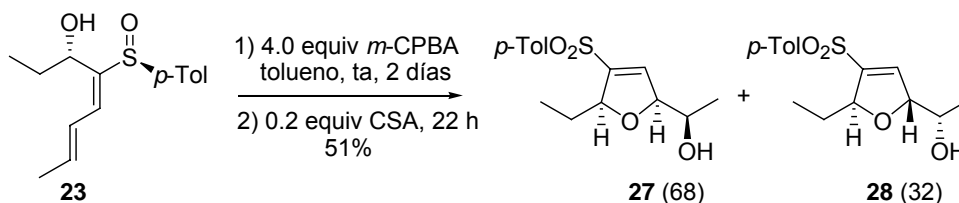
También se prepararon los derivados sililados y los correspondientes productos de oxidación tal y como se hizo en el anterior apartado. Se eligió el grupo Bu_3Si como grupo protector por los buenos resultados de selectividad obtenidos en los dienos sin sustitución. En el esquema 2.3.24 se muestran las reacciones de sililación que condujeron con excelentes rendimientos a los sililoxi sulfinil dienos **24** y **25**. Como puede observarse, el sustrato de configuración *R* en el centro alílico resultó ser menos reactivo y necesitó mayor tiempo de reacción (9 días) y una adición más de reactivos. Las reacciones de oxidación con MMPP condujeron también con excelentes rendimientos a los sililoxi sulfonil derivados **26** y *ent*-**26** que de nuevo nos proporcionarían información sobre la participación del grupo sulfinilo en la epoxidación.

Esquema 2.3.24



Una vez sintetizados los sustratos para el estudio, se procedió a realizar el experimento de control con *m*-CPBA/CSA. Así comprobaríamos el efecto del sustituyente en posición terminal y podríamos identificar y caracterizar los sulfonil dihidrofuranos de esta serie. El experimento se realizó siguiendo el protocolo estándar y como esperábamos, se obtuvo una mezcla poco selectiva (68:32) de los correspondientes sulfonil dihidrofuranos **27** y **28** (Esquema 2.3.25). El producto mayoritario de esta mezcla inseparable era el diastereómero 2,5-*cis* (**27**) siguiendo la tendencia general observada para α -hidroxi sulfinil dienos en su epoxidación con *m*-CPBA.

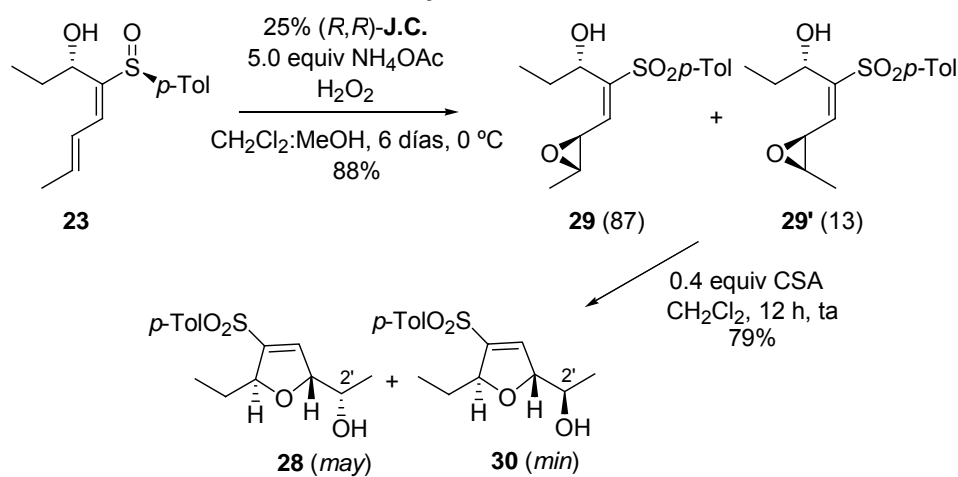
Esquema 2.3.25



A continuación, se utilizaron las condiciones de Jacobsen anteriormente descritas sobre los hidroxi sulfinil dienos **22** y **23** y los mismos catalizadores comerciales. Al igual que con los sustratos del apartado anterior, las reacciones fueron generalmente lentas requiriendo varios días para su conclusión y sucesivas adiciones de reactivos. También pudo determinarse

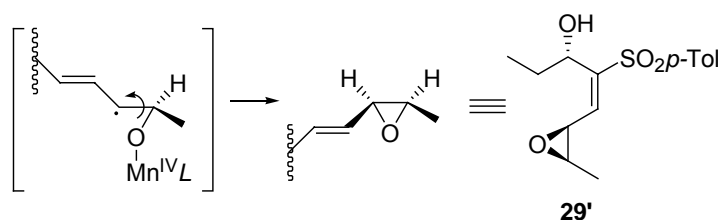
en este caso que la oxidación del grupo sulfinilo es rápida en las condiciones de reacción. En el esquema 2.3.26 se muestran los experimentos llevados a cabo con el sulfinil dieno **23**. Cuando éste se hizo reaccionar con el catalizador (*R,R*)-**J.C.**, se obtuvo una mezcla 87:13 de monoepóxidos **29** y **29'** que se cicló por tratamiento con CSA en CH₂Cl₂. La mezcla de sulfonyl dihidrofuranos resultante pudo separarse por cromatografía en columna por lo que dispusimos de muestras puras de **28** y **30** para su completo análisis. El análisis de RMN y de los experimentos NOE, determinó que ambos dihidrofuranos tenían configuración 2,5-*trans* y por tanto se trataba de epímeros en el nuevo centro quiral generado (2'). El producto mayoritario (**28**) de este experimento era idéntico al minoritario obtenido por epoxidación de **23** con *m*-CPBA.

Esquema 2.3.26



El producto minoritario **30**, debería provenir de la formación de un monoepóxido *cis* (**29'**) y posterior ciclación. Este hecho se podría explicar si se asume un mecanismo radicalico operando en la reacción y asumiendo la formación del radical alílico correspondiente tras formación del primer enlace C-OMnL.¹¹⁸ Así, **29'** provendría tentativamente de la aproximación del oxo-complejo por la cara contraria (α) a la que lleva al monoepóxido mayoritario **29** (cara β), giro y cierre del epóxido (Esquema 2.3.27).

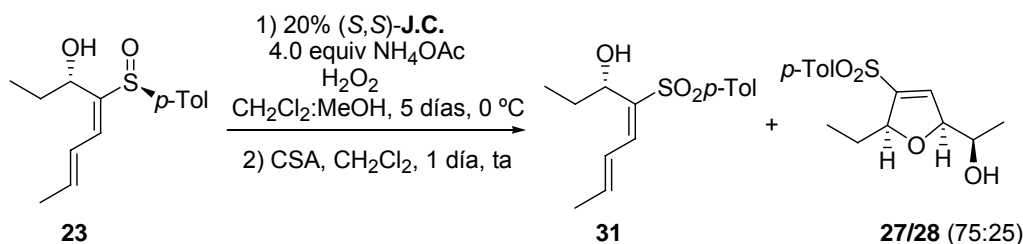
Esquema 2.3.27



La reacción de **23** con el catalizador (*S,S*)-**J.C.** condujo a una mezcla 75:25 de sulfonyl dihidrofuranos **27/28**, junto con el producto de oxidación del grupo sulfinilo que no había sufrido epoxidación **31** (Esquema 2.3.28). La mezcla de dihidrofuranos era análoga a la obtenida mediante epoxidación con *m*-CPBA.

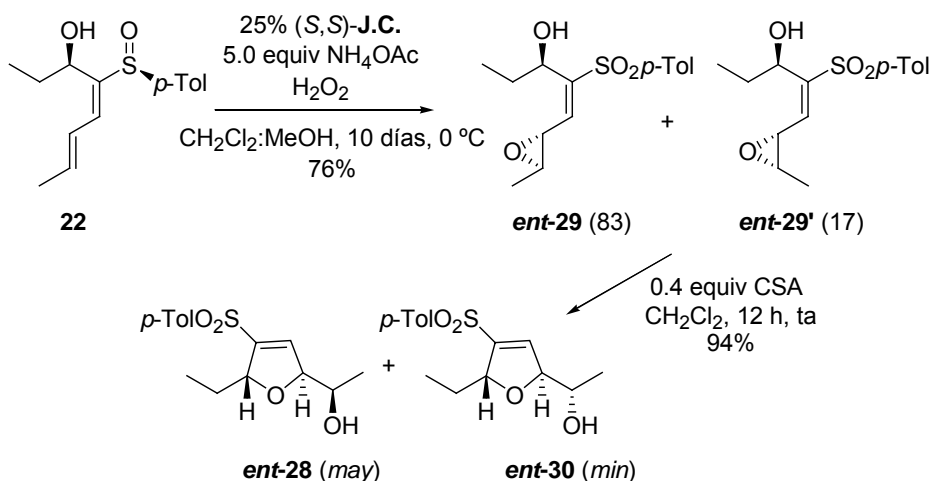
¹¹⁸ Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6533-6536.

Esquema 2.3.28



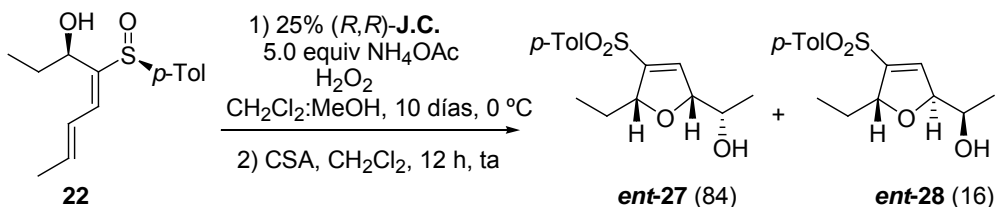
En los experimentos con el hidroxi sulfonil dieno **22**, se observó la misma tendencia. Con el catalizador (S,S)-J.C., después de la ciclación correspondiente se llegó a la mezcla 83:17 de sulfonil dihidrofuranos **ent-28/ent-30** análoga a la mezcla **28/30** (Esquema 2.3.29). También en este caso los dos productos observados eran epímeros en la posición 2' y por tanto el minoritario de la mezcla **ent-30** provendría del monoepóxido **ent-29'**. Como en el caso anterior, se habría producido aproximación del oxo-complejo por la cara contraria y evolución del intermedio radical hacia el oxirano *cis*.

Esquema 2.3.29



Con el catalizador enantiómero (R,R)-J.C. se obtuvo la mezcla 84:16 compuesta por los productos 2,5-*cis* (mayoritario) **ent-27** y 2,5-*trans* **ent-28**. Es notable que para el caso de **22** se consigan selectividades razonables en la epoxidación dirigidas por el catalizador: 83:17 con (S,S)-J.C. y 84:16 con (R,R)-J.C., para dar respectivamente sulfonil dihidrofuranos 2,5-*trans* y 2,5-*cis*.

Esquema 2.3.30

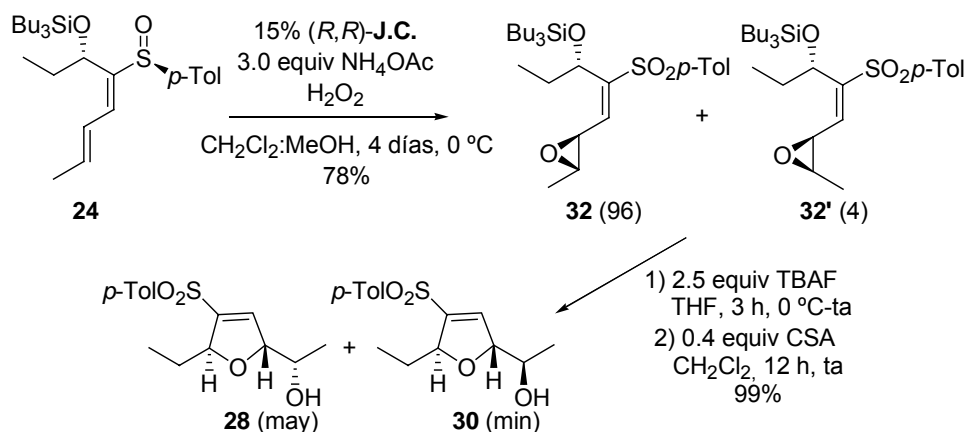


De los resultados obtenidos en estos experimentos se pudieron sacar las siguientes conclusiones. De nuevo, se produce una doble estereoselección *matched* de la stereoquímica S en el centro alílico con el catalizador (R,R)-J.C. y de la configuración R con el catalizador

enantiómero (S,S)-**J.C.**, aunque la selectividad facial de la epoxidación no es completa. Parece confirmarse que interviene en la reacción un mecanismo radicalico que puede ser responsable de la formación de los productos minoritarios por evolución del correspondiente intermedio radicalico hacia un monoepóxido *cis*.

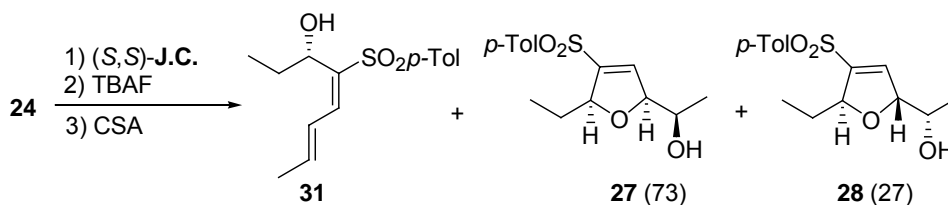
Se pasó a continuación a estudiar el comportamiento de los sililoxi sulfinil y sulfonyl dienos sintetizados **24**, **25**, **26** y *ent*-**26**. En el esquema 2.3.31 se reflejan los experimentos de epoxidación y desililación/ciclación partiendo de **24** con el catalizador (R,R)-**J.C.**. Como puede verse, la selectividad de la epoxidación aumentó hasta 96:4 y de nuevo el producto minoritario de la reacción se debía a una pequeña participación de la aproximación por la cara opuesta y cambio de geometría en el intermedio radicalico hacia el monoepóxido *cis*. Cuando se desprotegió y cicló la mezcla 96:4 de monoepóxidos **32/32'** se obtuvieron los mismos productos **28** y **30** que en el experimento análogo con el OH libre (ver esquema 2.2.26) ambos con estereoquímica 2,5-*trans*.

Esquema 2.3.31



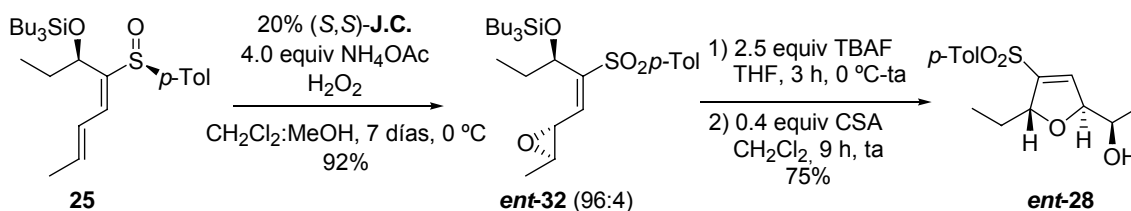
Con el mismo sililoxi sulfinil dieno **24**, el cambio de catalizador condujo al resultado esperado: menor reactividad y baja estereoselección (*mismatched*). Después de los tres pasos (epoxidación, desprotección y ciclación) se obtuvo el sulfonyl dieno **31** y una mezcla 73:27 de dihidrofuranos **27/28** (Esquema 2.3.32) análoga a la obtenida por epoxidación con *m*-CPBA del dieno **23**.

Esquema 2.3.32



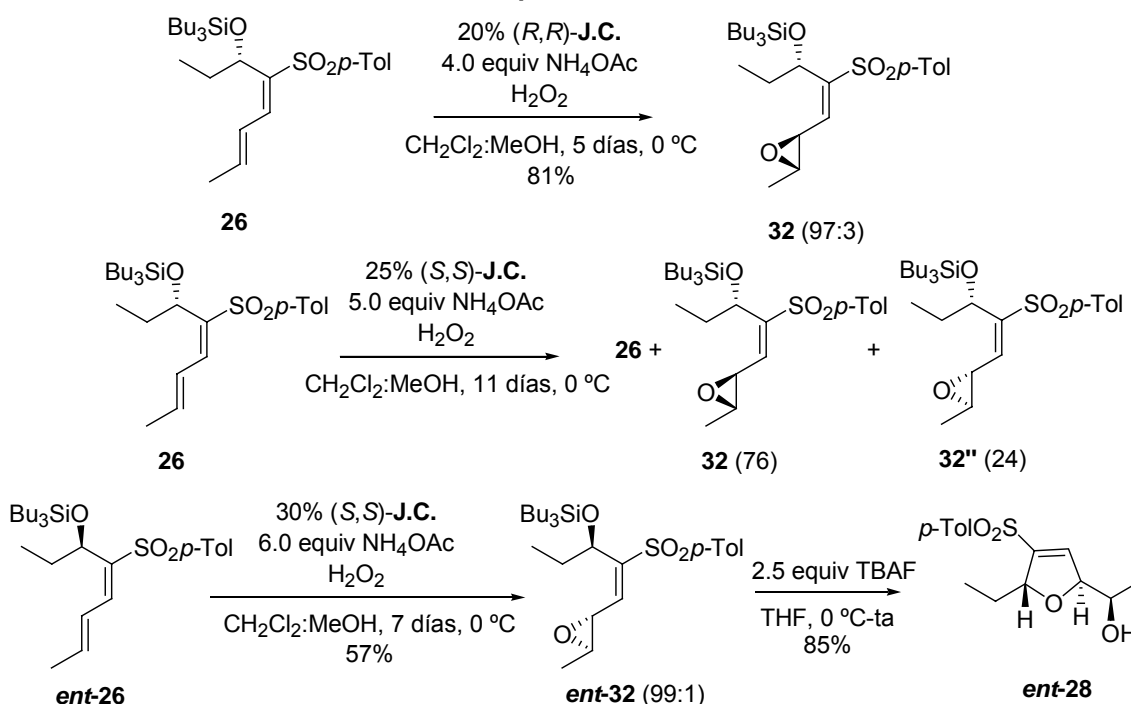
Para el sililoxi sulfinil dieno **25** de configuración *R* en posición alílica los resultados fueron también los esperados con el catalizador apropiado (S,S)-**J.C.** obteniéndose alta selectividad en la epoxidación (96:4). Después de la desprotección y ciclación solamente se aisló el dihidrofurano mayoritario *ent*-**28** (Esquema 2.3.33). En este caso, no se realizó el experimento de epoxidación del sililoxi sulfinil dieno con el catalizador enantiómero (R,R)-**J.C.**.

Esquema 2.3.33



Con los sulfonil derivados **26** y **ent-26** pudo observarse una ligera pero apreciable disminución en la formación de los productos minoritarios siendo en el caso de **ent-26** casi nula (Esquema 2.3.34). No se ha encontrado explicación a este pequeño efecto, y se desconoce si es debido a la naturaleza del sustrato o quizá a algún hecho experimental. Como puede verse en el esquema, tras la desililación de **ent-32** con TBAF pudo aislarse el sulfonil dihidrofurano **ent-28** sin necesidad de tratamiento con CSA.

Esquema 2.3.34

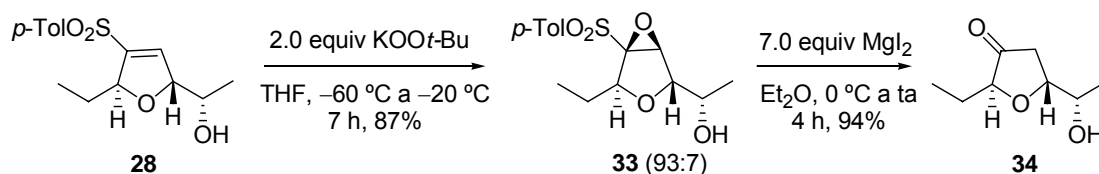


En vista de los resultados obtenidos en este estudio, se puede concluir que la introducción del grupo Bu_3Si en los hidroxi sulfinil dienos de partida, es clave para la mejora de la selectividad en la epoxidación de Jacobsen. Gracias a esto, hemos podido sintetizar dihidrofuranos 2,5-*trans* de forma altamente selectiva generando un nuevo estereocentro en la posición adyacente al heterociclo (2'). Se ha observado que la selectividad facial es muy alta en los casos "matched" y que la introducción del grupo Bu_3Si disminuye la formación de los productos minoritarios al bloquear una cara dado su volumen. Se pone de manifiesto también que los alquenos disustituidos son mejores sustratos para la epoxidación de Jacobsen y que en nuestro caso a pesar de ser alquenos *trans* se obtienen excelentes resultados.

Como aplicación de los sulfonil dihidrofuranos sintetizados mediante este método se decidió realizar sobre ellos transformaciones que nos permitieran acceder a tetrahidrofuranos

altamente funcionalizados. La epoxidación nucleófila de sulfinil dihidrofuranos es un proceso que se ha estudiado en profundidad en nuestro grupo de trabajo, y conduce de forma altamente estereoselectiva a oxiranil sulfinil tetrahidrofuranos.^{23d} El tratamiento de **28** a baja temperatura con 2.0 equiv de KOO*t*-Bu condujo a una mezcla 93:7 de los epóxidos **33** con buen rendimiento (Esquema 2.3.35). En nuestro grupo también se han descrito condiciones para convertir las epoxi sulfonas (generadas mediante epoxidación nucleófila) en cetonas por apertura reductora del oxirano en presencia de MgI₂.¹⁶⁸ La reacción a 0 °C de la mezcla **33** con 7.0 equiv de MgI₂ recientemente preparado condujo a la cetona **34** con excelente rendimiento.

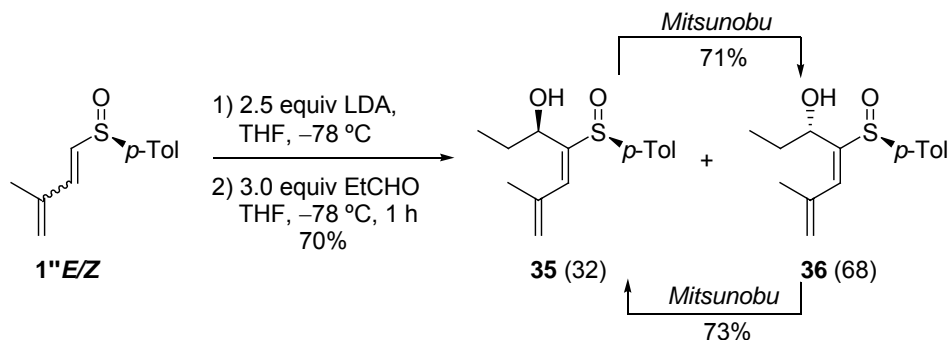
Esquema 2.3.35



2.3.2.2 Sustratos con sustitución en la posición interna del dieno.

Los hidroxi sulfinil dienos utilizados en este apartado se prepararon de igual forma que los ya descritos. Mediante condensación de propionaldehído con el litio sulfinil dieno correspondiente se obtuvo la mezcla 32:68 de los hidroxi sulfinil dienos **35** y **36** (Esquema 2.3.36). De nuevo, las condiciones de Mitsunobu permitieron la interconversión de ambos diastereómeros.

Esquema 2.3.36

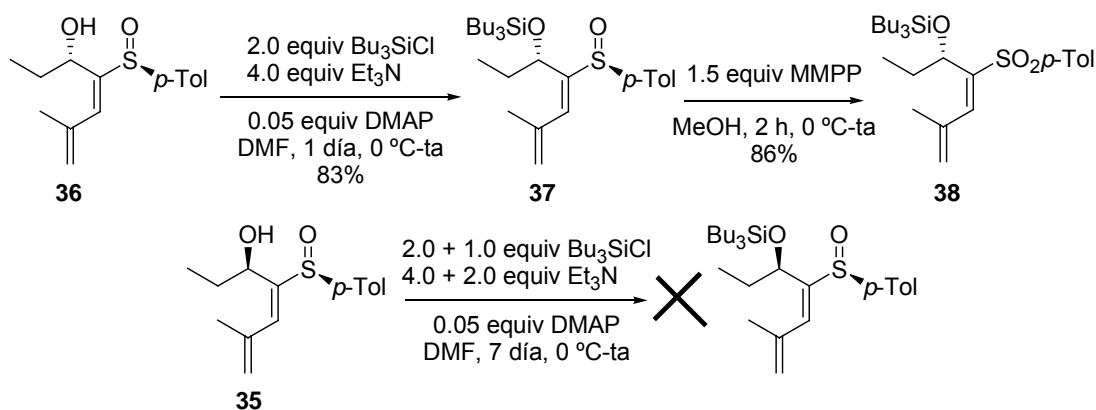


Tal y como se realizó en el apartado anterior para los sustratos con sustitución en posición terminal del dieno, tratamos de sintetizar los derivados sililados (Bu₃Si) y los correspondientes sulfinil derivados (Esquema 2.3.37). Sin embargo, en el caso de **35** los intentos de obtener el sililoxi derivado fracasaron utilizando las condiciones puestas a punto para esta reacción.

^{23d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

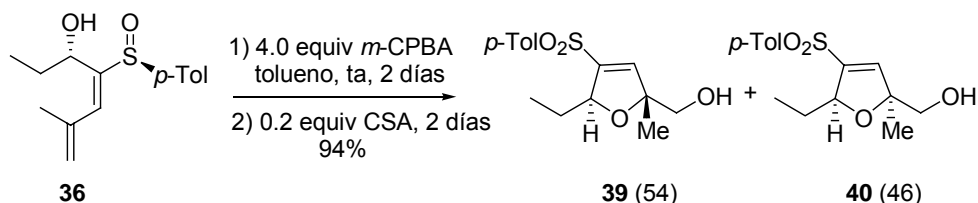
¹⁶⁸ Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10693-10700.

Esquema 2.3.37



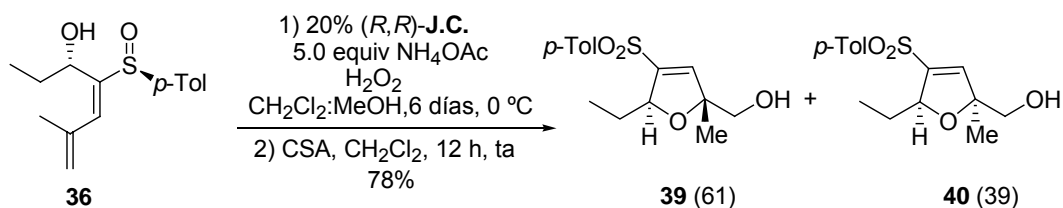
La epoxidación con *m*-CPBA y posterior ciclación con CSA proporcionó una mezcla 54:46 de sulfonyl dihidrofuranos **39** y **40** (Esquema 2.3.38). En este caso el producto mayoritario **39** proviene de la formación de un monoepóxido *anti* por lo que se invierte la tendencia general de los sustratos estudiados hasta el momento en los que la epoxidación mayoritaria con *m*-CPBA era *sin*.

Esquema 2.3.38



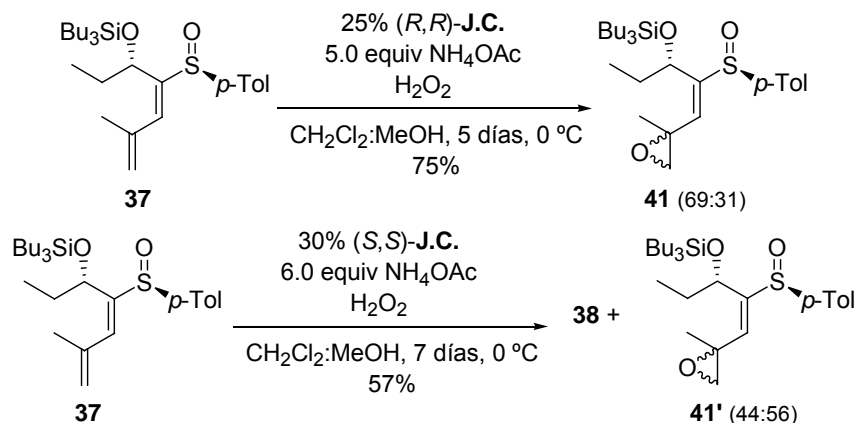
A continuación realizamos la epoxidación en las condiciones de Jacobsen sobre el hidroxi sulfinil dieno **36** y la mezcla resultante de monoepóxidos se cicló en presencia de CSA (Esquema 2.3.39). Se obtuvo una mezcla 61:39 de los sulfonyl dihidrofuranos **39** y **40** de la que pudo aislarse una pequeña cantidad del diastereómero minoritario para su completa caracterización.

Esquema 2.3.39



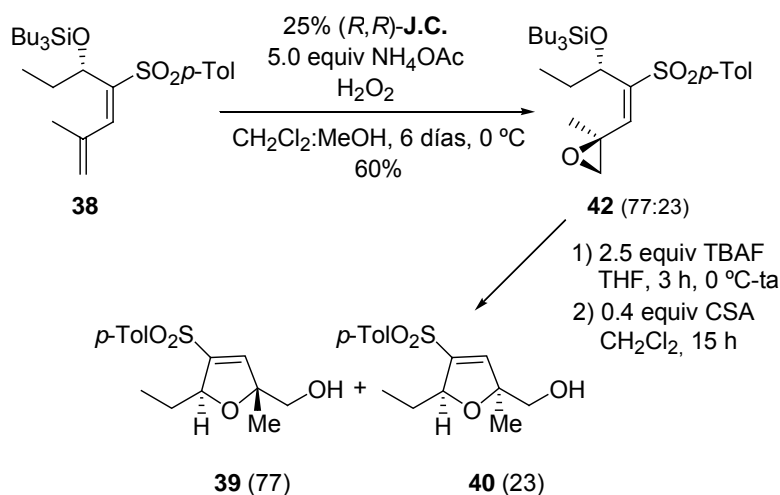
Cuando se realizó la epoxidación con los dos catalizadores sobre el sililoxi sulfinil dieno **37** pudo observarse que no se producía la oxidación del átomo de azufre como había ocurrido hasta ahora en todos los casos ensayados. Se trata de un hecho curioso ya que el tiempo de exposición del sustrato a las condiciones de reacción y las cantidades de reactivos son referibles a las ya utilizadas. En el esquema 2.3.40 se muestran los resultados de estos experimentos en los que la selectividad fue baja en comparación con los otros dienos y en los que se pudo observar el cambio de selectividad facial al cambiar el catalizador.

Esquema 2.3.40



Por último, se realizó el experimento con el sililoxi sulfonyl dieno **38** y la selectividad mejoró ligeramente pero se mantuvo en el mismo rango (Esquema 2.3.41). La desililación y ciclación de esta mezcla de monoepóxidos condujo a la correspondiente mezcla de sulfonyl dihidrofuranos **39/40** en la que el producto mayoritario era el mismo que en la epoxidación/ciclación del hidroxi sulfinil dieno **36**.

Esquema 2.3.41



A la vista de estos resultados se puede decir que la introducción de sustitución en la posición interna del dieno hace que disminuya la selectividad y que se obtengan peores resultados que en los dienos sin sustitución. Ni siquiera en los sililoxi sulfinil dienos se observa inducción asimétrica significativa. Además, el hecho de no producirse la oxidación del sulfinilo en las condiciones de reacción pone de manifiesto que la sustitución interna del dieno condiciona de forma importante al proceso, bien por factores estéricos o electrónicos.

2.3.2.3 Racionalización de resultados.

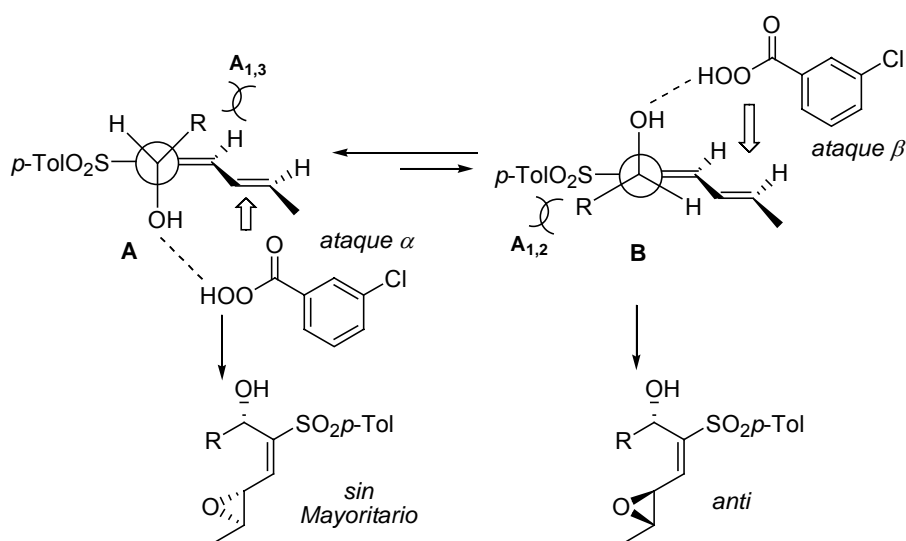
También en el caso de la epoxidación de Jacobsen de hidroxi y sililoxi sulfinil dienos más sustituidos se pueden justificar los resultados en base al análisis conformacional de los

sustratos de partida. Se asume también un estado de transición parecido a reactivos donde el confórmero más estable es a su vez el más reactivo.

En el caso de los dienos con sustitución en posición terminal se debe asumir que el sulfóxido tiene nula participación en el proceso y lo primero que ocurre es su oxidación a sulfona. Se asume además que la conformación más estable queda fijada por el balance de tensiones alílicas $A_{1,2}$ y $A_{1,3}$ del estereocentro oxigenado respecto al grupo sulfonilo y al doble enlace terminal respectivamente. Según estas consideraciones, la tensión $A_{1,2}$ determina una conformación mayoritaria de mínima energía **A** y una de mayor energía **B**.

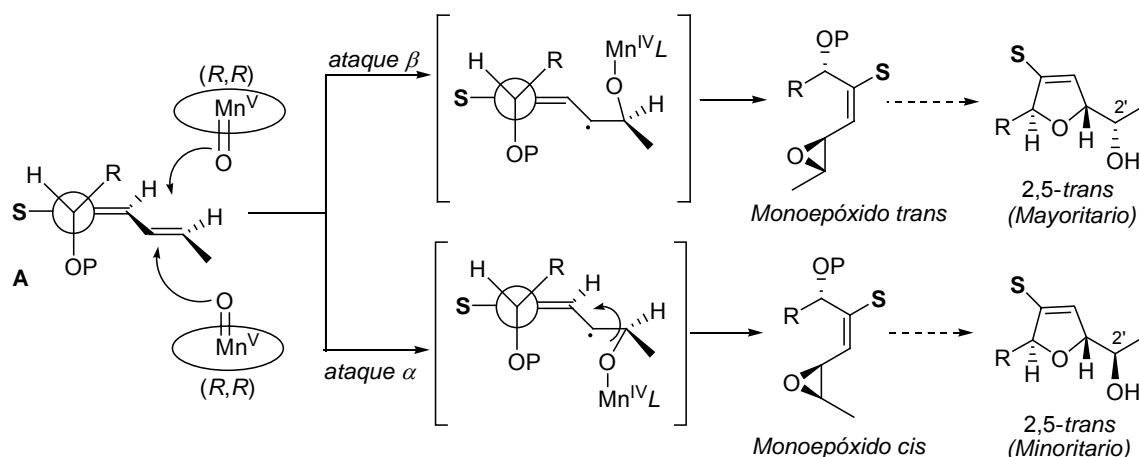
Cuando se realizó el experimento de control con *m*-CPBA pudo observarse la misma tendencia que en los ejemplos estudiados en el grupo de trabajo. Mayoritariamente se produce el monoepóxido *sin* por ataque α del perácido al coordinarse con el hidroxilo en posición alílica (Esquema 2.3.42).

Esquema 2.3.42



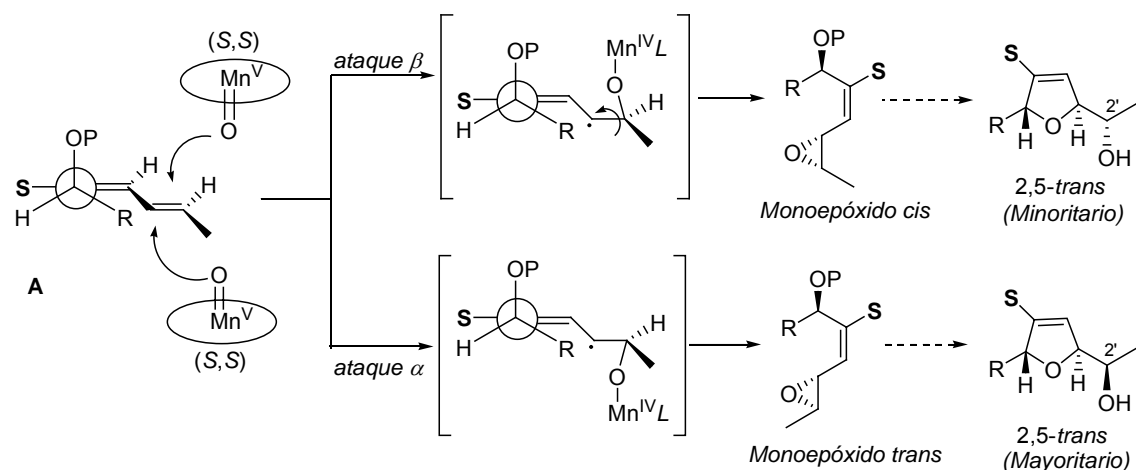
Asumiendo que el confórmero **A** de menor energía es el más reactivo, la reacción de epoxidación sobre los sustratos de configuración *S* en el centro alílico con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** ("matched") se produce de forma mayoritaria por la cara β . Esto conduce a un monoepóxido *trans* que tras ciclación proporciona el sulfonil dihidrofurano 2,5-*trans*. Los productos minoritarios (epímeros en posición 2') de las reacciones sobre estos sustratos pueden formarse por ataque del oxo-complejo por la cara α para dar por evolución del intermedio radical un monoepóxido *cis*. La disminución de los productos minoritarios (hasta un 3-4%) en los sustratos sililados ($P = \text{SiBu}_3$) se justifica por una menor proporción de ataque por la cara α del dieno al estar estéricamente más impedida.

Esquema 2.3.43



Con los hidroxi y sililoxi sulfinil dienos de configuración *R* se obtuvieron parecidos resultados con el catalizador (S,S) -J.C. ("matched"). La aproximación del oxo-complejo, en este caso se produce de forma mayoritaria por la cara α proporcionando el monoepóxido *trans* que conduce al dihidrofurano mayoritario. El epímero de éste en posición 2' proviene de ataque β del oxo-complejo para dar el radical alílico intermedio que evoluciona al monoepóxido *cis* (Esquema 2.3.44). De nuevo, la sililación ($P = \text{SiBu}_3$) disminuye la formación del minoritario (hasta un 1-4%) al bloquear la cara β del sistema diénico por su impedimento estérico.

Esquema 2.3.44



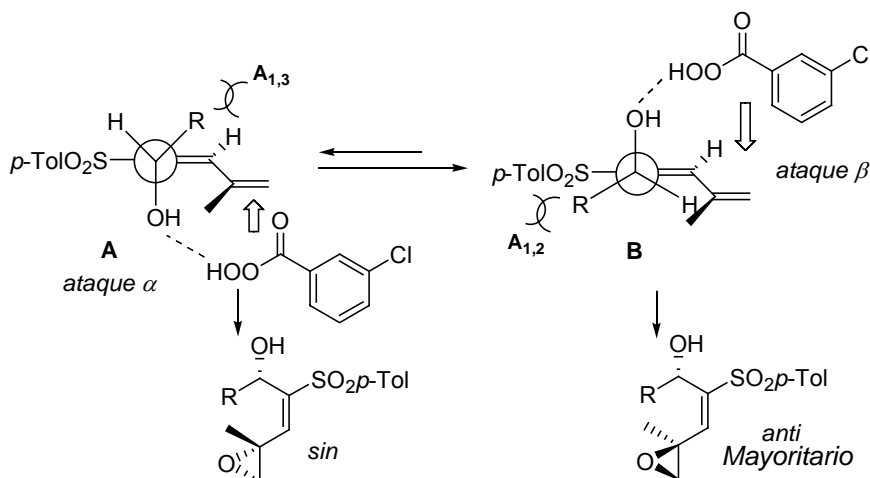
Hemos asumido en todos los casos que el mecanismo que opera en la reacción es radicalico como ya se ha descrito para dienos y en eninos,¹¹⁸ y que la obtención de los monoepóxidos *cis* se debe al giro del enlace C-C en el intermedio radical alílico. Se debe mencionar que en los crudos de las epoxidaciones se detectaron trazas de otros productos minoritarios que podrían ser los monoepóxidos *cis* derivados de los intermedios radicales propuestos como mayoritarios. Desconocemos las razones por las que un intermedio cambia

¹¹⁸ Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6533-6536.

su geometría hacia un producto *cis* y el otro no lo hace o al menos no en la misma proporción o con la misma velocidad.

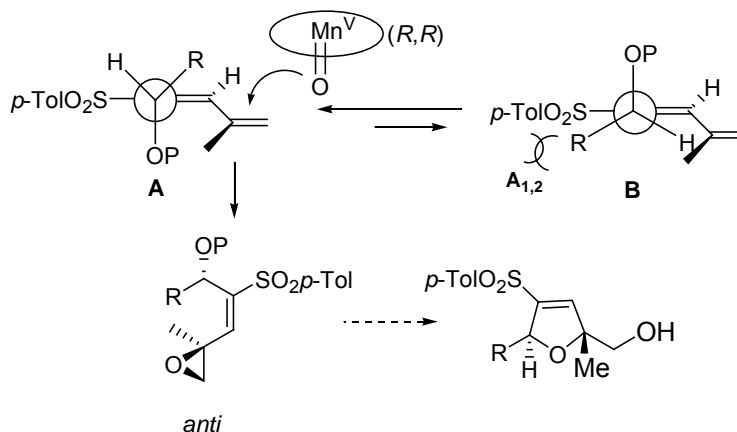
Para el caso de los sulfinil dienos con sustitución en la posición interna del dieno haremos la justificación de los resultados obtenidos en base a las mismas premisas pero teniendo en cuenta que en el caso de los sustratos sililados no hay oxidación del sulfóxido a la sulfona. En cuanto a la reacción de epoxidación con *m*-CPBA y ciclación con CSA del hidroxi sulfinil dieno **36** con sustitución en posición interna del dieno, los dos estados de transición posibles están en un equilibrio muy igualado (Esquema 2.3.45). Finalmente el producto mayoritario *anti* es el que proviene del ataque del perácido en el conformero reactivo **B** ligeramente más favorecido por evitar la tensión alílica 1,3 que es mayor en este caso por la presencia del metilo en posición interna del dieno.

Esquema 2.3.45



La epoxidación de Jacobsen sobre el hidroxi sulfinil dieno **36** y sobre el sililoxi sulfinil dieno **38** con el catalizador (*R,R*)-**J.C.** condujo de forma mayoritaria al monoepóxido *anti* (Esquema 2.3.46). En el caso de la epoxidación del sililoxi sulfinil dieno **37**, hay que destacar que no se produce oxidación del átomo de azufre. La presencia del metilo en posición interna del dieno condiciona la disposición del sustituyente en posición alílica de forma que el grupo protector Bu_3Si impide el acceso del oxidante al grupo sulfinilo.

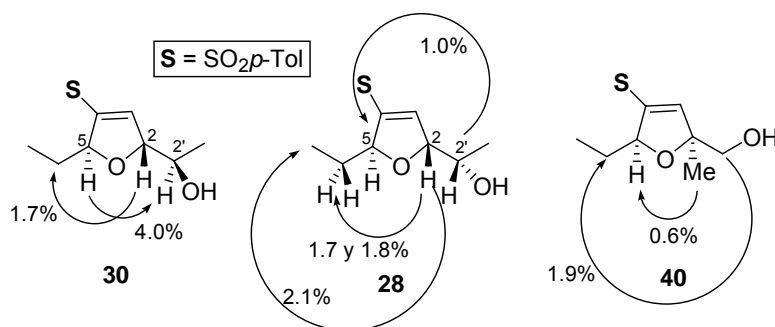
Esquema 2.3.46



2.3.3. Asignación estructural.

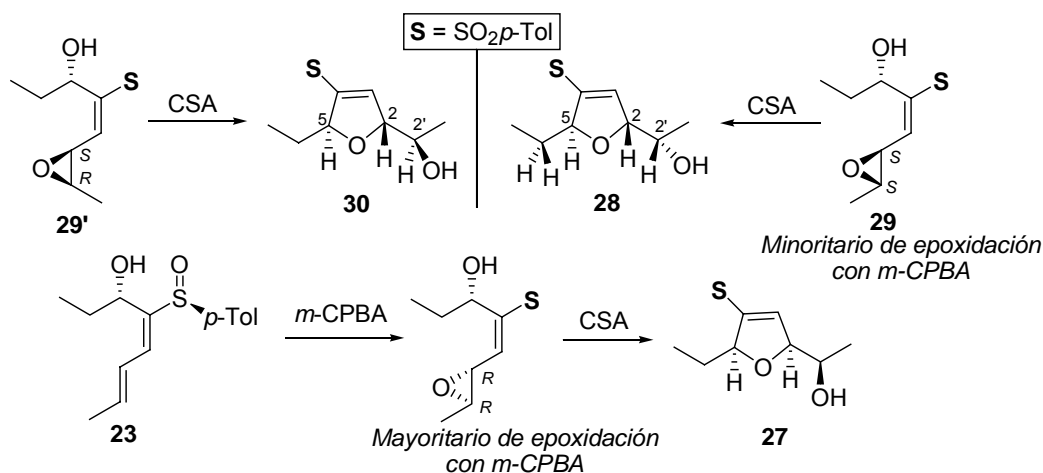
La estructura de los compuestos sintetizados se estableció en base a los datos de ^1H y ^{13}C RMN y por comparación con productos análogos conocidos y caracterizados en el grupo de trabajo. En el esquema 2.3.47 se muestran los valores de NOE que se registraron para los sulfonil dihidrofuranos **28**, **30** y **40** obtenidos por epoxidación de Jacobsen y ciclación de los sulfonil dienos con sustitución en el dieno.

Esquema 2.3.47



Los experimentos NOE sobre los sulfonil dihidrofuranos **28** y **30** (ver Esquema 2.3.27) fueron clave para determinar que ambos productos obtenidos por epoxidación de Jacobsen y ciclación eran 2,5-*trans*. La configuración de la posición 5 es fija desde el producto de partida y solamente podía tratarse de epímeros en posición 2'. Así, pudimos deducir que dichos productos provienen de los monoepóxidos **29** y **29'** por ciclación (Esquema 2.3.48). Además, pudimos medir una $J = 2.0$ Hz para el oxirano mayoritario en el espectro de ^1H de la mezcla **29/29'** lo que apoya la estructura propuesta para **29** (monoepóxido *trans*). Adicionalmente pudimos comprobar que **28** se corresponde con el producto minoritario obtenido por epoxidación con *m*-CPBA y ciclación. Por tanto el sulfonil dihidrofurano **27** (2,5-*cis*) mayoritario en esa reacción (ver Esquema 2.3.26) se ha asignado por exclusión lógica dado el mecanismo de reacción de la epoxidación con *m*-CPBA.

Esquema 2.3.48

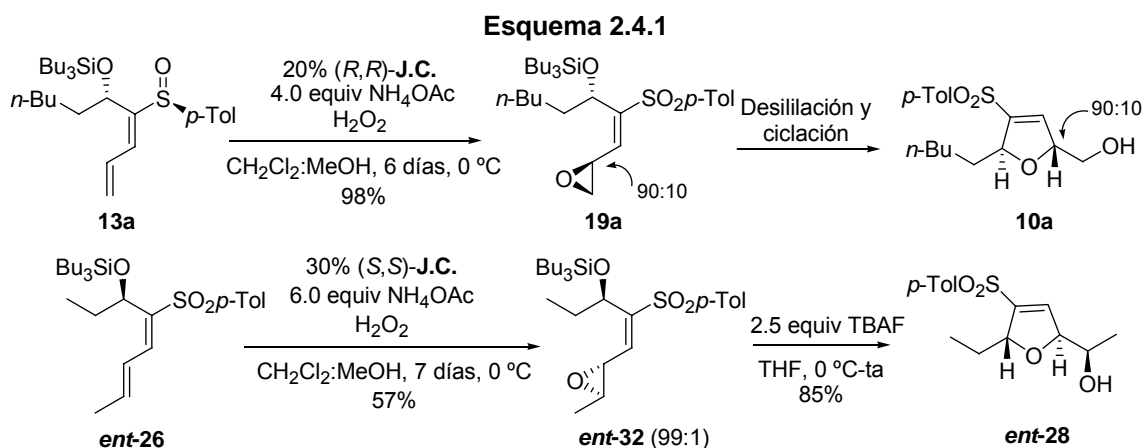


2.4. CONCLUSIONES.

Como conclusiones generales se puede decir que hemos conseguido un método efectivo para obtener dihidrofuranos 2,5-*trans* disustituidos utilizando la epoxidación de Jacobsen sobre sililoxi sulfinil dienos. Además, se puede acceder a tetrahidrofuranos altamente funcionalizados mediante transformaciones estudiadas en el grupo de trabajo a partir de estos sulfonil dihidrofuranos. Por tanto, se ha abierto el camino a un amplio estudio sobre esta reacción que debería continuar con la aplicación a sustratos con diferente sustitución y con la búsqueda de condiciones (disolvente, temperatura, oxidante, aditivos, etc.) que permitieran acceder selectivamente a los sustratos 2,5-*cis*.

En el esquema 2.4.1 se muestran los mejores resultados obtenidos en este capítulo. En cuanto a los sustratos más sencillos que no presentan sustitución en el dieno, se debe mencionar que a pesar de tratarse de un doble enlace terminal se ha conseguido una selectividad 90:10 en la epoxidación. Por otro lado, es importante destacar los resultados obtenidos cuando el dieno está sustituido en posición terminal ya que se ha conseguido una alta selectividad facial (96:4 a 99:1) en la epoxidación partiendo de un doble enlace *trans*. Como se comentó en el apartado de antecedentes los alquenos *trans* han sido los sustratos más pobres en cuanto a resultados en los estudios de epoxidación de Jacobsen. De hecho, en los sistemas conjugados que aparecen en la bibliografía más parecidos a los descritos en esta memoria es necesario partir de alquenos *cis* para obtener los epóxidos *trans* de forma mayoritaria.

También hay que mencionar la importancia de los resultados porque pueden considerarse complementarios a los de *Fuchs y col.* Como se comentó en el apartado de antecedentes la reacción no funcionaba cuando el grupo de Fuchs la aplicó sobre sulfonil dienos acíclicos, mientras que sobre sulfonil ciclohexadienos y cicloheptadienos se obtenían excelentes resultados.



2.5. PARTE EXPERIMENTAL.

2.5.1. Materiales y métodos.

Los materiales y métodos que se presentan a continuación, son comunes en todos los capítulos de la presente memoria, por lo que solamente se recogen en éste.

A. Condiciones de reacción, disolventes y reactivos.

Todas las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera de argón. Los sustratos de partida coevaporados azeotrópicamente de benceno o ciclohexano, y secados a vacío inmediatamente antes de su utilización.

Los disolventes y los reactivos fueron manipulados mediante el uso de jeringas, empleando técnicas estándar, y a través de un septum de caucho. Los disolventes utilizados se purificaron por destilación:¹⁶⁹ hexano, tolueno, DMPU, benceno y CH₂Cl₂, sobre hidruro de calcio; Et₂O y THF sobre sodio y benzofenona. La DMF se agitó durante 1 día a temperatura ambiente sobre CaH₂, se filtró y se destiló a presión reducida recogiendo sobre tamiz de 4 Å. El DMSO se destiló a vacío y se recogió sobre tamiz de 4 Å. La acetona se destiló sobre KMnO₄, se agitó durante una noche con drierita (CaSO₄ anhidro), se filtró y se destiló de nuevo recogiendo sobre tamiz de 4 Å. El porcentaje indicado en las mezclas de disolventes se refiere al primer componente de las mismas.

El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) hasta desaparición del producto de partida pinchando directamente de la mezcla de reacción.

Los reactivos utilizados provienen de las casas comerciales Aldrich, Acros, Fluka o Merck. Et₃N, *i*-Pr₂NH, piridina, 2,6-lutidina, TBDMSOTf, DMPU, (MeO)₂POMe se destilaron sobre CaH₂. Los aldehídos empleados se destilaron previamente a su uso y se recogieron sobre BHT (inhibidor radicalico). El (COCl)₂ se destiló bajo atmósfera de argón inmediatamente antes de ser utilizado. El *n*-BuLi (disolución en hexano o ciclohexano) fue valorado por reacción con un ligero exceso de 3,4-dimetoxibenzaldehído en THF (0 °C) e integración del espectro de ¹H RMN del crudo de reacción antes de ser utilizado. NaH y KH se utilizaron una vez eliminado el aceite mineral de los productos comerciales mediante cuidadosos lavados con hexano y posterior secado a vacío. La PPh₃ se recrystalizó en hexano. El ácido *p*-nitrobenzoico se recrystalizó de EtOAc. El ácido benzoico se recrystalizó de H₂O. El 1,2-diiodoetano se diluyó en CH₂Cl₂ anhidro, se lavó con disolución 10% de Na₂S₂O₄ y se secó a vacío después de eliminar el disolvente.

¹⁶⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. "Purification of Laboratory Chemicals" 3^a Ed. 1988, Pergamon Press, Oxford.

B. Técnicas generales.

Procedimientos cromatográficos: la purificación de los crudos de reacción se realizó por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 230-400 mesh con gradientes de disolventes destilados. La purificación de los compuestos que resultaron ser más inestables frente a la gel de sílice se llevó a cabo utilizando gel de sílice previamente tratada con Et_3N disuelta en el eluyente utilizado para compactar dicha gel en la columna. Las cromatografías en capa fina se realizaron en placas de gel de sílice Merck (Kieselgel 60F-254). En todos los casos el revelado de las placas se realizó con vapores de I_2 , disolución ácida de vainillina, disolución de ácido fosfomolibdico al 10% en etanol, Mostain (5% de $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_2\text{O}_{24}$, 0.2% $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ en H_2SO_4 al 5%) y visor de luz UV (254 nm).

Infrarrojo (IR): los espectros de infrarrojo se registraron en los espectrofotómetros Perkin-Elmer modelo 681 y Perkin-Elmer modelo Spectrum One utilizando pastilla de KBr o bien entre cristales formando una película.

Resonancia magnética nuclear (RMN): los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C (completamente desacoplados) se realizaron en los siguientes aparatos: Brüker AM-200 (200 y 50 MHz), Varian Gemini-200 (200 y 50 MHz), Varian INOVA-300 (300 y 75 MHz), Brüker Avance-300 (300 y 75 MHz), Varian INOVA-400 (400 y 100 MHz) y Varian INOVA-500 (500 y 125 MHz) en cloroformo- d , salvo que se indique otro disolvente, generalmente a 30°C . Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en ppm, utilizando como referencia interna la señal residual del disolvente (CDCl_3 , 7.24 ppm y 77.00 ppm). Para la descripción de los espectros de protón se han empleado las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintuplete), m (multiplete), ap (aparente).

Puntos de fusión (pf): los puntos de fusión se midieron en un microscopio Kofler marca Reichert y están sin corregir.

Rotaciones específicas ($[\alpha]_D^{20}$): las rotaciones ópticas se midieron a 20°C en un polarímetro Perkin-Elmer 241 con una lámpara de sodio, usando cloroformo como disolvente siempre que no se indique la utilización de otro distinto.

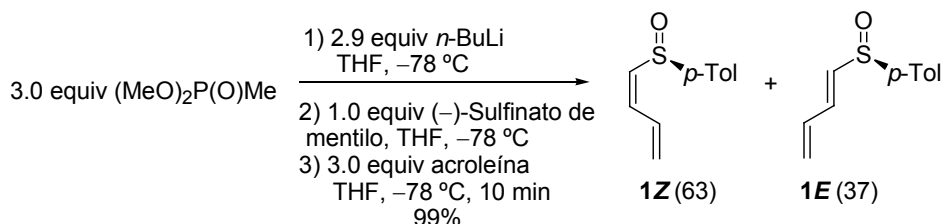
Masas (EM): los espectros de masas se han registrado en un espectrómetro Hewlett Packard 1100 MSD usando las técnicas de ionización química a presión atmosférica (APCI) ó ionización química por electrospray (ES), en sus modos positivo o negativo.

2.5.2. Síntesis de productos de partida.

2.5.2.1. Procedimiento general de síntesis de dienil sulfóxidos utilizando la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.¹⁵⁸

A una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 3.0 equiv de $(\text{MeO})_2\text{POMe}$ (destilado de CaH_2 dos veces antes de la reacción) en THF (1.4 mL/mmol) se adicionaron 2.5-2.9 equiv de *n*-BuLi. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min y a continuación se adicionó 1 equiv de una disolución de (–)-sulfinato de mentilo (previamente secado por azeótropo de benceno) en THF (2.5 mL/mmol). Cuando se comprobó por cromatografía en capa fina que el sulfinato se había consumido, se adicionaron 3.0 equiv de acroleína (recientemente destilada). La mezcla de reacción se agitó hasta que se consumió el sulfinil metil fosfonato intermedio (10-15 min), se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (3 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (3 mL/mmol). Tras la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (6 mL/mmol) dos veces y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (6 mL/mmol), se secaron sobre MgSO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para dar un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla conveniente de eluyentes para obtener la mezcla *Z/E* de los dienil sulfóxidos puros.

2.5.2.2. Síntesis de (*R*)-(1*Z*)-1-(*p*-Tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, **1Z**, y (*R*)-(1*E*)-1-(*p*-Tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, **1E**.



A partir de metil fosfonato de dimetilo (9.92 mL, 90.0 mmol, 3.0 equiv), *n*-BuLi (54.4 mL, 1.6 M, 87.0 mmol, 2.9 equiv) siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, se obtuvo la mezcla 63:37 de los correspondientes sulfinil dienos **1Z** y **1E**. La purificación cromatográfica (10-60% EtOAc-hexano) condujo a 5.74 g (29.85 mmol, 99%) de la mezcla de los dos isómeros *Z* y *E*, como un aceite incoloro.

Datos de **1Z**: $R_f = 0.27$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 5.49 (dd, 1 H, $J = 9.4, 0.6$ Hz, H-4*cis*), 5.51 (dd, 1 H, $J = 16.8, 0.6$ Hz, H-4*trans*), 6.13 (d, 1 H, $J = 9.7$ Hz, H-1), 6.65 (t, 1 H, $J = 10.4$ Hz, H-2), 7.08-7.19 (m, 1 H, H-3), 7.27 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*Tol), 7.46 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol).

Datos de **1E**: $R_f = 0.35$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 2.39 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 5.39 (dd, 1 H, $J = 10.4, 1.1$ Hz, H-4*cis*), 5.53 (dd, 1 H, $J = 16.9, 1.1$ Hz, H-4*trans*), 6.32 (d,

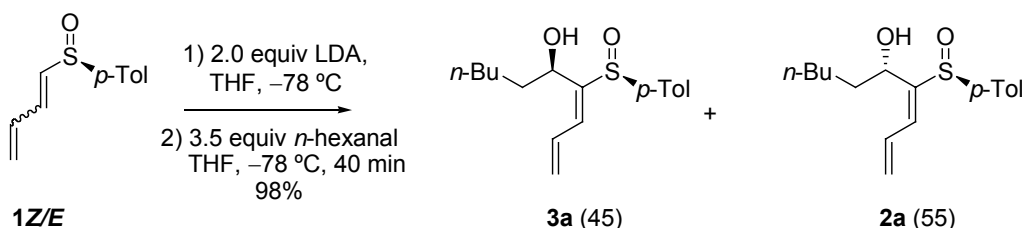
¹⁵⁸ Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11263-11304.

1 H, $J = 15.0$ Hz, H-1), 6.37 (dt, 1 H, $J = 16.9, 10.4$ Hz, H-3), 6.95 (dd, 1 H, $J = 15.0, 10.7$ Hz, H-2), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*Tol).

2.5.2.3. Procedimiento general de condensación entre dienil sulfóxidos y aldehídos.

A una disolución fría (-78 °C) de 2.6 equiv de *i*-Pr₂NH recientemente destilada en THF (6 mL/mmol de dienil sulfóxido) se adicionó 2.0 equiv de *n*-BuLi. Después de 10 min, sobre la disolución resultante de LDA se adicionó gota a gota lentamente y por las paredes del matraz de reacción una disolución de 1.0 equiv de la mezcla *Z/E* de dienil sulfóxidos en THF (5 mL/mmol) previamente rotada con ciclohexano anhidro y presecada sobre tamices moleculares de 4 Å, adquiriendo la disolución un color amarillo. Tras 10 min se comprobó (CCF) la completa isomerización del dienil sulfóxido *Z* al *E*. A continuación se adicionó a la mezcla una disolución de 3.0 equiv del correspondiente aldehído en THF (1.23 M). La mezcla de reacción se hidrolizó después de 10-15 minutos con disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol), se diluyó con EtOAc (3 mL/mmol) y se separaron las fases cuando la mezcla alcanzó temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces (6 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el agente desecante y evaporar el disolvente a vacío se obtuvo un crudo que se purificó en columna de gel de sílice utilizando en cada caso la mezcla apropiada de eluyentes.

2.5.2.4. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*₅)-(4*E*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)-deca-1,3-dien-5-ol, **3a**, y (+)-(5*R*,*S*₅)-(4*E*)-4-(*p*-Tolilsulfinil)-deca-1,3-dien-5-ol, **2a**.



A partir de *i*-Pr₂NH (2.35 mL, 1.70 g, 16.8 mmol), en 48 mL de THF y *n*-BuLi (1.6 M, 10.0 mL, 16.0 mmol) y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1E/1Z** (1.54 g, 8.0 mmol) en 40 mL de THF y de *n*-hexanal recientemente destilado y recogido sobre Na₂SO₄ (3.4 mL, 2.80 g, 28.0 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla (45:55) de los hidroxi vinil sulfóxidos **3a** y **2a**, que se purificó mediante cromatografía en columna (2-10% EtOAc-CH₂Cl₂), proporcionando 1.06 g (45%) de **3a**, 1.10 g (47%) de **2a**, ambos como aceites incoloros y 140 mg (6%) de mezcla de los dos alcoholes, como aceite incoloro.

Datos de **3a**: $R_f = 0.33$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +88.3$ ($c = 2.30$). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.80 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.11-1.69 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.27 (m, 1 H, OH), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.52 (dd, 1 H, $J = 8.3, 4.2$ Hz, H-5), 5.46 (dd, 1 H, $J = 9.7, 1.6$ Hz, H-1_{cis}), 5.57 (dd, 1 H, $J = 16.5, 1.6$ Hz, H-1_{trans}), 6.76 (ddd, 1 H, $J = 16.4, 11.2, 9.8$ Hz, H-2), 6.89 (d, 1 H, $J = 11.5$ Hz, H-3), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). ¹³C RMN

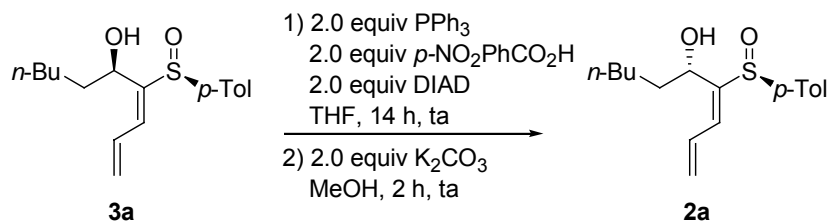
(75 MHz) δ 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 21.3 (CH₃ *p*Tol), 22.4 (CH₂), 25.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 37.2 (CH₂), 69.5 (CH-5), 124.6 (CH₂-1), 125.4 (2 CH *p*Tol), 129.8 (2 CH *p*Tol), 130.5, 132.6 (CH-2/CH-3), 140.7 (C *p*Tol), 141.6 (C-4), 146.9 (C *p*Tol). IR (película): 3369, 3084, 2953, 2929, 2859, 1594, 1490, 1458, 1080, 1032, 1012, 924, 809 cm⁻¹. EM (ES): 315 [M+Na]⁺, 293 [M+H]⁺ (100%).

Datos de **2a**: R_f = 0.26 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = +33.0 (c = 3.83). ¹H RMN (300 MHz)-COSY δ 0.78 (t, 3 H, J = 6.6 Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.99-1.48 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.17 (sa, 1 H, OH), 4.45 (d, 1 H, J = 6.1 Hz, H-5), 5.42-5.57 (m, 2 H, H-1), 6.78-6.90 (m, 2 H, H-2 + H-3), 7.25 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.50 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz)-HSQC δ 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 21.3 (CH₃ *p*Tol), 22.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 31.2 (CH₂), 37.3 (CH₂), 68.1 (CH-5), 124.2 (CH₂-1), 125.5 (2 CH *p*Tol), 129.8 (2 CH *p*Tol), 131.1, 132.7 (CH-2/CH-3), 139.6 (C *p*Tol), 141.7 (C-4), 148.1 (C *p*Tol). IR (película): 3368, 3085, 2959, 2928, 2859, 1595, 1493, 1456, 1399, 1377, 1303, 1179, 1115, 1081, 1032, 1012, 924, 809 cm⁻¹. EM (ES): 315 [M+Na]⁺ (100%).

2.5.2.5. Procedimiento general de inversión de Mitsunobu.

Sobre una disolución a temperatura ambiente del alcohol de partida en THF (10 mL/mmol) se añadió PPh₃ (2.0 equiv) recientemente recristalizada y ácido *p*-nitrobenzoico (2.0 equiv) recientemente recristalizado. A continuación se añadió gota a gota DIAD (2.0 equiv). La mezcla se agitó hasta que se comprobó por CCF la desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL/mmol) y H₂O (5 mL/mmol), y se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol) y H₂O (4 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el crudo de reacción. Para facilitar la purificación y aislamiento del *p*-nitrobenzoato intermedio, se precipitó el óxido de trifenilfosfina resultante de la reacción por adición de mezcla 5% CH₂Cl₂-hexano (6 mL/mmol) en frío. El sólido se separó por decantación y se lavó con la misma mezcla de disolventes dos veces (2 mL/mmol). A continuación, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna. El *p*-nitrobenzoato resultante se disolvió en MeOH (4 mL/mmol) y sobre esta disolución se añadió poco a poco K₂CO₃ (2.0 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se comprobó por CCF la desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó con H₂O (5 mL/mmol) y extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol) y H₂O (4 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna.

2.5.2.6. Reacción de Mitsunobu sobre el alcohol 3a.

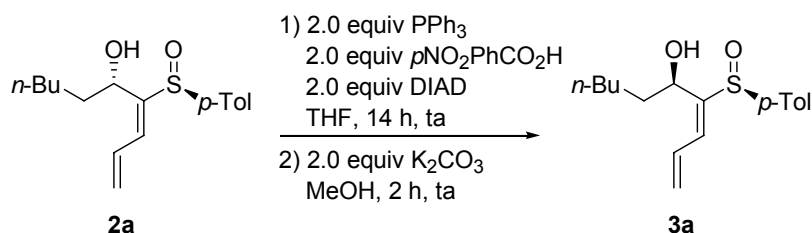


A partir del alcohol **3a** (930 mg, 3.2 mmol) en THF (32 mL), de PPh_3 (1.7 g, 6.4 mmol, 2.0 equiv), de $p\text{-NO}_2\text{PhCO}_2\text{H}$ (1.07 g, 6.4 mmol, 2.0 equiv) y de DIAD (1.24 mL, 1.29 g, 6.4 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (14 h, ta) se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (40-100% CH_2Cl_2 -hexano) 1.20 g (84%) del p -nitrobenzoato como sólido blanco. A pesar de los distintos intentos, no pudo obtenerse del todo puro.

La metanolisis del p -nitrobenzoato (1.20 g, 2.7 mmol) en MeOH (12.8 mL) y de K_2CO_3 (885 mg, 6.4 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h, ta). La purificación por cromatografía en columna condujo a 562 mg (60%, 2 pasos) del alcohol de inversión **2a** como aceite incoloro.

Datos parciales del p -nitrobenzoato: $R_f = 0.26$ (5% EtOAc- CH_2Cl_2). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.80 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH_3 $n\text{-Bu}$), 1.12-1.19 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$), 1.51 (m, 1 H, H-6), 1.80 (m, 1 H, H-6), 2.24 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 5.60 (dd, 1 H, $J = 9.8, 1.2$ Hz, H-1 cis), 5.69 (dd, 1 H, $J = 16.4, 1.2$ Hz, H-5), 5.86 (dd, 1 H, $J = 8.8, 6.1$ Hz, H-1 $trans$), 6.88 (ddd, 1 H, $J = 16.6, 11.3, 9.9$ Hz, H-2), 7.05 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.14 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.98 (d, 2 H, $J = 8.8$ Hz, $p\text{NO}_2\text{Bz}$), 8.22 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz, $p\text{NO}_2\text{Bz}$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.8 (CH_3 $n\text{Bu}$), 21.3 (CH_3 $p\text{Tol}$), 22.2 (CH_2), 25.3 (CH_2), 31.1 (CH_2), 34.6 (CH_2), 71.8 (CH-5), 123.3 (2 CH $p\text{Tol}$), 123.5 (CH_2 -1), 125.6 (2 CH $p\text{Tol}$), 126.2 (CH-2), 129.8 (2 CH $p\text{NO}_2\text{Bz}$), 130.7 (2 CH $p\text{NO}_2\text{Bz}$), 134.6, 134.8, 139.8, 141.8, 143.0, 150.5, 163.3 (CO). IR (KBr): 3434, 2953, 2928, 2854, 1725, 1607, 1524, 1459, 1347, 1276, 1103, 1079, 1049, 942, 811, 719, 632, 508 cm^{-1} . EM (ES): 464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%).

2.5.2.7. Reacción de Mitsunobu sobre el alcohol 2a.



A partir del alcohol **2a** (111 mg, 0.38 mmol) en THF (3.8 mL), de PPh_3 (199 mg, 0.76 mmol, 2.0 equiv), de $p\text{-NO}_2\text{PhCO}_2\text{H}$ (127 mg, 0.76 mmol, 2.0 equiv) y de DIAD (0.15 mL, 154 mg, 0.76 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 días, ta) se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (40-100% CH_2Cl_2 -hexano) 108 mg (64%) del p -

nitrobenzoato como sólido blanco. A pesar de los distintos intentos, no pudo obtenerse del todo puro.

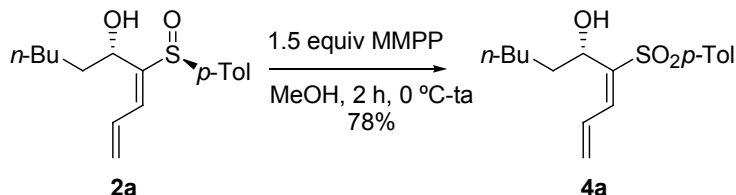
La metanolisis del *p*-nitrobenzoato (108 mg, 0.24 mmol) en MeOH (12.8 mL) y de K₂CO₃ (105 mg, 0.76 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h, ta). La purificación por cromatografía en columna condujo a 60 mg (50%, 2 pasos) del alcohol de inversión **3a** como aceite incoloro.

Datos parciales del *p*-nitrobenzoato: R_f = 0.28 (5% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.18-1.30 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.71 (m, 1 H, H-6), 1.97 (m, 1 H, H-6), 2.12 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 5.59 (dd, 1 H, J = 9.9, 1.1 Hz, H-1_{cis}), 5.70 (dd, 1 H, J = 16.7, 1.0 Hz, H-5), 5.83 (dd, 1 H, J = 8.5, 6.3 Hz, H-1_{trans}), 6.95 (ddd, 1 H, J = 16.6, 11.5, 10.0 Hz, H-2), 7.01 (d, 1 H, J = 7.8 Hz, H-3), 7.20 (d, 2 H, J = 11.5 Hz, *p*Tol), 7.46 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.67 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, *p*NO₂Bz), 8.10 (d, 2 H, J = 9.0 Hz, *p*NO₂Bz). ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.8 (CH₃ *n*-Bu), 21.2 (CH₃ *p*Tol), 22.2 (CH₂), 25.1 (CH₂), 31.0 (CH₂), 33.7 (CH₂), 71.2 (CH-5), 123.0 (2 CH *p*Tol), 125.9 (CH₂-1), 126.6 (2 CH *p*Tol), 129.7 (CH-2), 129.9 (2 CH *p*NO₂Bz), 130.4 (2 CH *p*NO₂Bz), 133.2, 134.5, 140.5, 141.6, 142.3, 150.3, 163.2 (CO). IR (película): 3107, 3048, 2952, 2930, 2861, 1727, 1607, 1529, 1493, 1467, 1349, 1268, 1100, 1051, 1015, 939, 873, 839, 810, 783, 720 cm⁻¹. EM (ES): 464 [M+Na]⁺ (100%).

2.5.2.8. Procedimiento general de oxidación de sulfóxidos a sulfonas con MMPP.

A una disolución fría (0 °C) de 1.0 equiv de sulfóxido en MeOH (10 mL/mmol) se adicionaron 1.5-3.0 equiv de ácido monoperoxiftálico, como sal de magnesio hexahidratada (MMPP). Se dejó subir lentamente la temperatura siguiendo la evolución de la reacción por CCF hasta la desaparición del sustrato de partida. Finalizada la reacción la mezcla se hidrolizó con una disolución saturada de NaHCO₃ (4 mL/mmol) y se eliminó el MeOH a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc y H₂O, se separaron las fases y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces, 4 mL/mmol). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (1 mL/mmol), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

2.5.2.9. Reacción de oxidación del hidroxi sulfinil dieno **2a** con MMPP. Síntesis de (-)-(5S)-(4E)-4-(*p*-Tolilsulfonyl)-deca-1,3-dien-5-ol, **4a**.

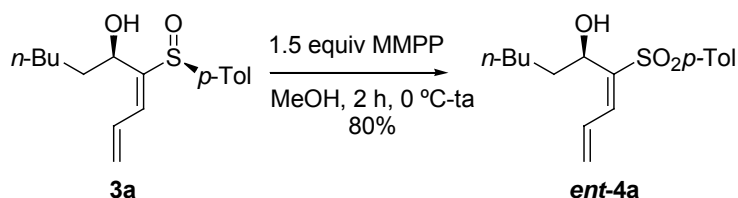


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (145 mg, 0.50 mmol) en MeOH (5 mL) y de MMPP (436 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento

general (2 h) y después de cromatografía en columna (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) se llegó a 120 mg (78%) de **4a** como aceite incoloro.

Datos de **4a**: $R_f = 0.20$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -4.5$ ($c = 1.66$). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.80 (t, 3 H, $J = 6.7$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.07-1.74 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.40 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.65 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, OH), 4.54 (td, 1 H, $J = 9.7, 5.1$ Hz, H-5), 5.61 (dd, 1 H, $J = 10.0, 0.7$ Hz, H-1_{cis}), 5.67 (dd, 1 H, $J = 16.8, 0.5$ Hz, H-1_{trans}), 6.91 (ddd, 1 H, $J = 16.8, 11.2, 10.0$ Hz, H-2), 7.29 (d, 1 H, $J = 9.5$ Hz, H-3), 7.30 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*Tol), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 21.5 (CH₃ *p*Tol), 22.3 (CH₂), 25.5 (CH₂), 31.2 (CH₂), 37.1 (CH₂), 69.0 (CH-5), 127.9 (2 CH *p*Tol), 128.2 (CH₂-1), 129.7 (2 CH *p*Tol), 130.5, 137.5, 139.4, 143.2, 144.3. IR (película): 3493, 2949, 2929, 2854, 1628, 1596, 1456, 1299, 1286, 1143, 1086, 813, 703 cm⁻¹. EM (ES): 639 [2M+Na]⁺, 331 [M+Na]⁺ (100%).

2.5.2.10. Reacción de oxidación del hidroxi sulfinil dieno **3a**. Síntesis de (+)-(5*R*)-(4*E*)-4-(*p*-Tolilsulfonyl)-deca-1,3-dien-5-ol, **ent-4a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **3a** (163 mg, 0.56 mmol) en MeOH (5.6 mL) y de MMPP (519 mg, 0.84 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) y después de cromatografía en columna (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) se llegó a 140 mg (80%) de **ent-4a** como aceite incoloro.

Datos de **ent-4a**: $[\alpha]_D^{20} = +5.1$ ($c = 1.50$).

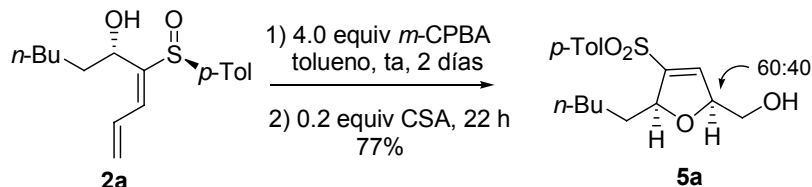
2.5.3. Primeros experimentos de epoxidación.

2.5.3.1. Procedimiento general de epoxidación electrófila con *m*-CPBA y ciclación con CSA.

A una disolución a temperatura ambiente de sulfinil dieno en tolueno (10 mL/mmol) se adicionó poco a poco *m*-CPBA al 70% de riqueza. La mezcla se agitó hasta que se observó por CCF la desaparición del sulfinil dieno generado inicialmente, y entonces se adicionaron 0.2 equivalentes de CSA. Esta mezcla se agitó hasta que se observó por CCF la desaparición de los monoepóxidos intermedios. La reacción se hidrolizó con una disolución 1 M de Na₂S₂O₄ (5 mL/mmol) y se agitó durante aproximadamente 20 minutos. El sólido formado (ácido *m*-clorobenzoico) se filtró y se lavó con tolueno. Las aguas madres resultantes se trataron con disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL/mmol) y H₂O (5 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (10 mL/mmol). Tras separación de fases, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol), las fases orgánicas juntas se lavaron de forma alterna con disolución saturada de NaHCO₃ (5

mL/mmol) y H₂O (5 mL/mmol) y finalmente con disolución saturada de NaCl. La mezcla se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

2.5.3.2. Síntesis de (5S)-5-Pentil-4-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidrofuran-2-metanol, **5a**.

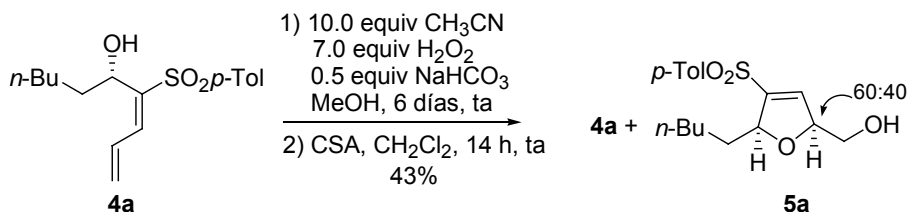


A partir del sulfonil dieno **2a** (562 mg, 1.92 mmol) en tolueno (19 mL), de *m*-CPBA (1.9 g, 7.7 mmol, 4.0 equiv) durante 2 días y de CSA (89.2 mg, 0.38 mmol, 0.2 equiv) según el procedimiento general (22 h) se obtuvo la mezcla (60:40) de sulfonil dihidrofuranos **5a** que se purificó mediante cromatografía en columna (20-40% EtOAc-hexano), proporcionando 479 mg (77%) de la mezcla inseparable 60:40 de sulfonil dihidrofuranos **5a** como aceite incoloro.

Datos de **5a**: $R_f = 0.23$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.77-0.82 (m, 6 H, 2 \times CH₃ *n*-Bu), 1.06-1.83 (m, 20 H, 10 \times CH₂), 2.11-2.19 (m, 2 H, 2 \times OH), 2.41 (s, 6 H, 2 \times CH₃ *p*Tol), 3.55-3.69 (m, 4 H, 2 \times CH₂-OH), 4.81-4.93 (m, 4 H, H-2 + H-5), 6.62 (s, 1 H, H-3), 6.65 (s, 1 H, H-3 *min*), 7.31 (d, 4 H, $J = 8.5$ Hz, *p*Tol), 7.74 (d, 4 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 21.7 (CH₃ *p*Tol), 22.5 (CH₂), 24.0 (CH₂ *min*), 24.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 31.6 (CH₂ *min*), 34.5 (CH₂ *min*), 34.8 (CH₂), 64.1 (CH₂-OH *min*), 64.3 (CH₂-OH), 84.4 (CH), 84.7 (CH *min*), 85.3 (CH), 85.4 (CH *min*), 128.1 (2 CH *p*Tol), 130.0 (2 CH *p*Tol), 136.5 (C *p*Tol), 138.5 (CH-3), 145.1 (C-4), 145.8 (C *p*Tol). IR (película): 3501, 3085, 2952, 2930, 2861, 1625, 1597, 1491, 1456, 1319, 1303, 1182, 1157, 1085, 815, 707, 667, 592 cm⁻¹. EM (ES): 347 [M+Na]⁺, 342 [M+H₂O]⁺ (100%), 325 [M+H]⁺.

2.5.3.3. Procedimiento general de epoxidación en las condiciones de Payne.

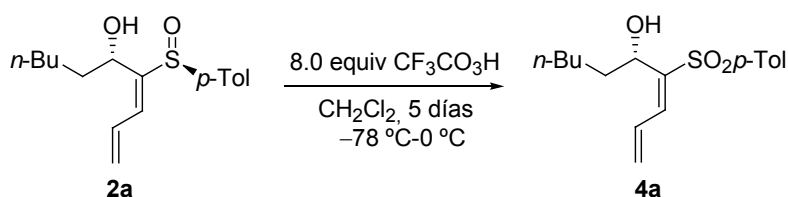
Sobre una disolución del producto de partida en MeOH (5 mL/mmol), se añadió CH₃CN (10 equiv) y NaHCO₃ (0.5 equiv). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ (30% p/v). Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se siguió la reacción por CCF. La reacción se hidrolizó con disolución 1 M de Na₂S₂O₄, se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 \times 5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

2.5.3.4. Reacción en las condiciones de Payne sobre el hidroxi sulfinil dieno **4a**.

A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **4a** (33 mg, 0.11 mmol), de CH₃CN (56 µL, 44 mg, 1.1 mmol, 10.0 equiv), de NaHCO₃ (4.5 mg, 0.05 mmol, 0.5 equiv) y de H₂O₂ (69 µL, 26 mg, 0.75 mmol, 7.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (6 días) se obtuvo una mezcla que se sometió a las condiciones de ciclación con CSA (5 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv). Después del aislamiento y purificación por cromatografía en columna (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) se obtuvieron 10 mg (30%) de producto de partida **4a** sin reaccionar y 15 mg (43%) de la mezcla (60:40) de los correspondientes sulfinil dihidrofuranos **5a**.

2.5.3.5. Procedimiento general de epoxidación con ácido peroxitrifluoroacético.¹⁶²

Sobre una disolución fría (0 °C) de Na₂HPO₄ (20 equiv) y del complejo urea-H₂O₂ (30 equiv) en CH₂Cl₂ (10 mL/mmol), se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético recientemente destilado (8.0 equiv). Esta mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se enfrió a -78 °C para añadir la disolución del sustrato de partida (1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (5 mL/mmol). La mezcla se agitó mientras se dejaba subir la temperatura hasta 0 °C y se siguió por cromatografía en capa fina (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución 10% de NaHSO₃ (5 mL/mmol) y con disolución 1 M de Na₂S₂O₄ (5 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

2.5.3.6. Intento de epoxidación con ácido peroxitrifluoroacético del hidroxi sulfinil dieno **2a**.

A partir de una disolución fría (-78 °C) de Na₂HPO₄ (392 mg, 2.2 mmol, 20.0 equiv), del complejo Urea-H₂O₂ (310 mg, 3.3 mmol, 30.0 equiv), de ácido peroxitrifluoroacético (122 µL, 0.88 mmol, 8.0 equiv) y del hidroxi sulfinil dieno **2a** (32 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv), siguiendo el

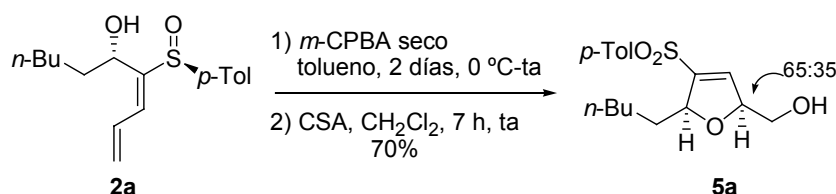
¹⁶² a) Lee, K. W.; Choi, H.; Lee, B. H.; Choi, B. S.; Chang, J. H.; Kim, Y. K.; Lee, J. H.; Heo, T.; Nam, D. H.; Shin, H. *Synlett* **2005**, 3136-3138. b) Wikteliuss, D.; Berts, W.; Jensen, A. J.; Gullbo, J.; Saitton, S.; Csöreg, I.; Luthman, K. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3600-3609.

procedimiento general (5 días) y después de filtración por cromatografía en columna (30% EtOAc-hexano) se llegó a 26 mg (76%) del producto de oxidación en el átomo de azufre **4a**.

2.5.3.7. Procedimiento general de epoxidación de hidroxi y sililoxi sulfinil dienos con *m*-CPBA seco y posterior ciclación con CSA.

Se pesó una cantidad de *m*-CPBA comercial (70%) y se disolvió en CH₂Cl₂ anhidro. Esta disolución se lavó con disolución 5% de NaHCO₃ (2×5 mL/mmol), con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida evitando aplicar calor a la disolución. A continuación se secó a vacío de trompa durante aproximadamente una hora. Este *m*-CPBA se utilizó para las reacciones siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito.

2.5.3.8. Epoxidación con *m*-CPBA seco y ciclación con CSA del hidroxi sulfinil dieno **2a**.

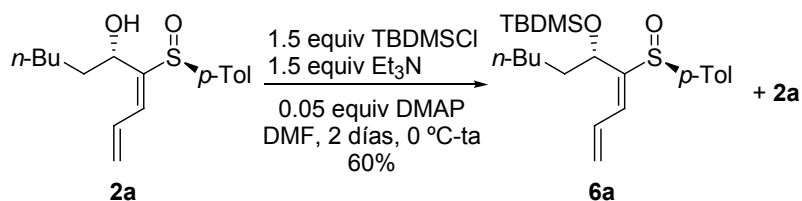


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (31 mg, 0.11 mmol) en tolueno (1.1 mL), de *m*-CPBA seco (73.1 mg, 0.42 mmol, 4.0 equiv) y de CSA (5 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días) y después de purificación mediante cromatografía en columna (1-10% EtOAc-CH₂Cl₂) se obtuvo 20 mg (70%) de la mezcla 65:35 de los sulfonil dihidrofuranos **5a**.

2.5.3.9. Procedimiento general de sililación de α-hidroxi sulfinil dienos y sulfonil dihidrofuranos.

Sobre una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno en DMF ó CH₂Cl₂ anhidros (8 ó 0.5 mL/mmol), se añadió Et₃N (1.5-6.0 equiv) ó imidazol (1.5 equiv), DMAP (0.05 equiv) y a continuación lentamente el clorosilano correspondiente (1.5-3.0 equiv). Se dejó subir la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente y se siguió la desaparición del producto de partida por CCF. En algún caso fue necesaria la adición de más reactivos para que la reacción se completase. La reacción se hidrolizó con H₂O (4 mL/mmol) y disolución saturada de NaHCO₃ (4 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

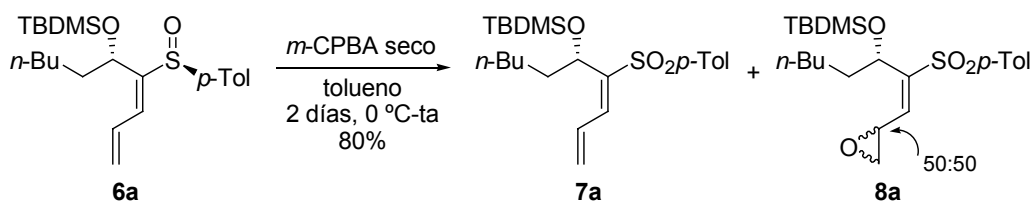
2.5.3.10. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*₅)-(2*E*)-[4-(*p*-Tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-iloxi]*t*-butildimetilsilano, **6a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (180 mg, 0.62 mmol) en DMF (5 mL), de Et₃N (0.13 mL, 94 mg, 0.93 mmol, 1.5 equiv), de DMAP (4 mg, 0.03 mmol, 0.05 equiv) y de TBDMSCl (140 mg, 0.93 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días) se llegó a una mezcla del alcohol sililado **6a** y de producto de partida **2a** sin reaccionar. La purificación por cromatografía en columna (10-30% EtOAc-hexano) condujo a 150 mg (60%) de **6a** como aceite incoloro y 70 mg (39%) del producto de partida **2a**.

Datos de **6a**: R_f = 0.21 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +115.8 (c = 5.51). ¹H RMN (300 MHz) δ -0.11 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), -0.06 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.75 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.83 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.90-1.21 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.43 (dd, 1 H, J = 8.3, 4.4 Hz, H-5), 5.38 (dd, 1 H, J = 9.1, 1.8 Hz, H-1_{cis}), 5.49 (m, 1 H, H-1_{trans}), 6.84 (m, 2 H, H-2 + H-3), 7.23 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.49 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ -5.4 (CH₃ TBDMS), -5.1 (CH₃ TBDMS), 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 21.3 (CH₃ *p*Tol), 22.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 31.1 (CH₂), 38.4 (CH₂), 68.7 (CH-5), 123.2 (CH₂-1), 125.7 (2 CH *p*Tol), 129.7 (2 CH *p*Tol), 130.6, 131.5 (CH-2/CH-3), 140.5, 141.6, 148.7. IR (película): 3087, 2955, 2929, 2857, 1491, 1472, 1462, 1387, 1361, 1256, 1117, 1084, 1052, 1016, 959, 923, 838, 809, 778, 703, 662 cm⁻¹. EM (ES): 429 [M+Na]⁺, 407 [M+1]⁺ (100%).

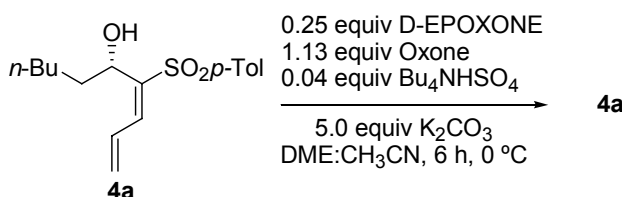
2.5.3.11. Epoxidación con *m*-CPBA seco del sililoxi sulfinil dieno **5**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **6a** (30 mg, 0.07 mmol) en tolueno (0.7 mL), de *m*-CPBA seco (51 mg, 0.30 mmol, 4.0 equiv) y siguiendo el procedimiento general (2 días), después de purificación mediante cromatografía en columna se llegó a 11 mg (15%) del sililoxi sulfonil dieno **7a** y a 27 mg (80%) de la mezcla 50:50 de monoepóxidos **8a**, ambos como aceites incoloros. Esta mezcla no se desililó, ni cicló. La proporción de productos corresponde al espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción. Véase más adelante los datos parciales de estos monoepóxidos.

2.5.3.12. Procedimiento general de epoxidación de Shi.¹⁶³

Sobre una disolución del producto de partida en una mezcla 2:1 de DME:CH₃CN (15 mL/mmol) se añadió una disolución tampón 0.05 M en Na₂B₄O₇·10H₂O y 4×10⁻⁴M en EDTA (10 mL/mmol), Bu₄NHSO₄ (0.04 equiv) y a continuación D-EPOXONE (0.25 equiv). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadieron gota a gota simultáneamente una disolución de Oxone (1.13 equiv) en EDTA 4×10⁻⁴M (6 mL/mmol de Oxone) y otra de K₂CO₃ (5 equiv) en H₂O (3 mL/mmol de K₂CO₃). La reacción se agitó a 0 °C y se siguió por CCF. Una vez terminada la reacción, se añadió hexano, H₂O y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con hexano (3×7 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol) y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

2.5.3.13. Intento de epoxidación de Shi sobre el hidroxi sulfinil dieno 4a.

Sobre una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **4a** (30 mg, 0.1 mmol) en la mezcla 2:1 de DME:CH₃CN (1.5 mL), de la disolución tampón 0.05 M de Na₂B₄O₇·10H₂O y 4×10⁻⁴M en EDTA (10 mL/mmol), de Bu₄NHSO₄ (1.5 mg, 0.004 mmol, 0.04 equiv) y de la cetona de Shi D-EPOXONE (6.2 mg, 0.024 mmol, 0.25 equiv), se añadieron las disoluciones de Oxone (67.4 mg, 0.11 mmol, 1.13 equiv) en EDTA (0.6 mL) y de K₂CO₃ (67 mg, 0.49 mmol, 5.0 equiv) en H₂O (1.2 mL). Siguiendo el procedimiento general (6 h) se llegó únicamente a producto de partida sin reaccionar.

2.5.4. Epoxidación de Jacobsen sobre sustratos sin sustitución en el dieno.**2.5.4.1. Procedimiento general de epoxidación de Jacobsen de hidroxi y sililoxi sulfinil dienos.**

Sobre una disolución a temperatura ambiente del hidroxi o sililoxi sulfinil dieno en una mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (9 mL/mmol), se añadió el catalizador de Jacobsen (*R,R*) ó (*S,S*) - *N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiamino manganeso (III), (0.05 equiv) y NH₄OAc (1.0 equiv). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ (disolución comercial al 30% p/v) (0.9 mL/mmol, 8.1 equiv). La reacción se mantuvo a baja temperatura y se conservó en nevera durante las noches. La evolución de la epoxidación se siguió por CCF y se añadieron más reactivos cuando fue necesario. La reacción se hidrolizó con disolución 10% de NaHSO₃ (10 mL/mmol), se diluyó con CH₂Cl₂ y se separaron las fases. La fase acuosa se

¹⁶³ Smith, A. B., III; Walsh, S. P.; Frohn, M.; Duffey, M. O. *Org. Lett.* **2005**, 7, 139-142.

extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

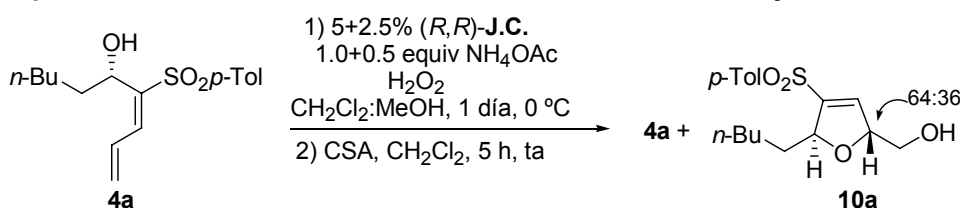
2.5.4.2. Procedimiento general de ciclación de monoepóxidos con CSA.

Sobre una disolución a temperatura ambiente del sustrato de partida (1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (5 mL/mmol), se añadió CSA (0.4 equiv) y se agitó la mezcla hasta que se comprobó la desaparición del sustrato de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO_3 (2 mL/mmol), se concentró a presión reducida, se disolvió en EtOAc y se filtró por gel de sílice en columna cromatográfica. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

2.5.4.3. Procedimiento general de desililación con TBAF y ciclación con CSA de los productos de epoxidación de los sililoxi sulfinil dienos.

Sobre una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del producto de partida en THF (10 mL/mmol) se añadió poco a poco una disolución de TBAF (2.5 equiv, 1 M en THF). Se dejó a la mezcla alcanzar temperatura ambiente y se agitó hasta la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (2 mL/mmol) y se concentró a presión reducida. Esta mezcla se filtró por gel de sílice eluyendo con EtOAc y se concentró de nuevo a presión reducida. A continuación se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL/mmol) y sobre esta disolución se añadió CSA (0.4 equiv), y se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO_3 (2 mL/mmol), se concentró a presión reducida y se filtró por gel de sílice eluyendo con EtOAc. La concentración a presión reducida de la mezcla condujo a un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna.

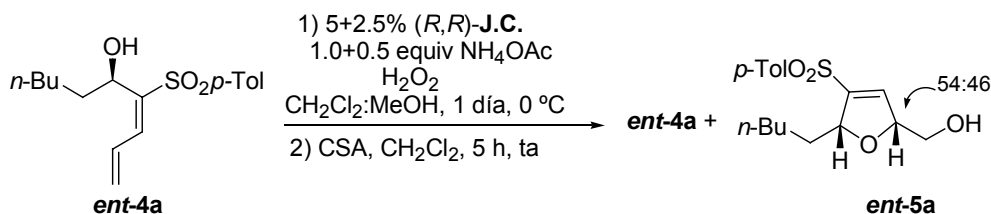
2.5.4.4. Epoxidación de Jacobsen sobre el hidroxi sulfonyl dieno **4a** y ciclación con CSA.



A partir de una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del hidroxi sulfonyl dieno **4a** (37 mg, 0.12 mmol) en la mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH (1 mL), de NH_4OAc (9.2 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (3.8 mg, 0.006 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día) con una adición más de reactivos, se llegó a una mezcla del producto de partida sin reaccionar **4a** y de los monoepóxidos correspondientes. Esta mezcla se trató con CSA (5.6 mg, 0.024 mmol, 0.2 equiv) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) sin purificación previa. Después del aislamiento y purificación por cromatografía en columna (100% CH_2Cl_2), se llegó a

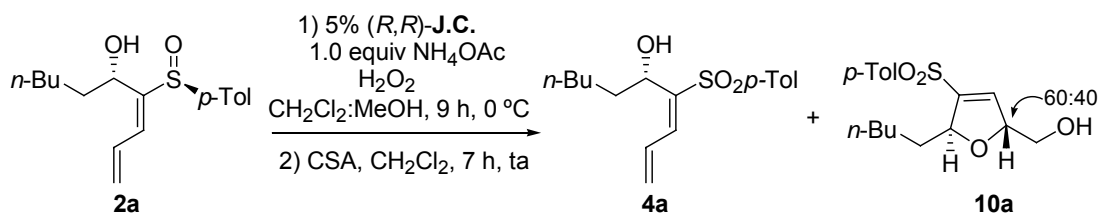
11 mg (30%) del producto de partida **4a** y a 10 mg (25%) de la mezcla 64:36 de los dihidrofuranos **10a**, ambos como aceites incoloros.

2.5.4.5. Epoxidación de Jacobsen sobre el hidroxi sulfonil dieno *ent*-4a.

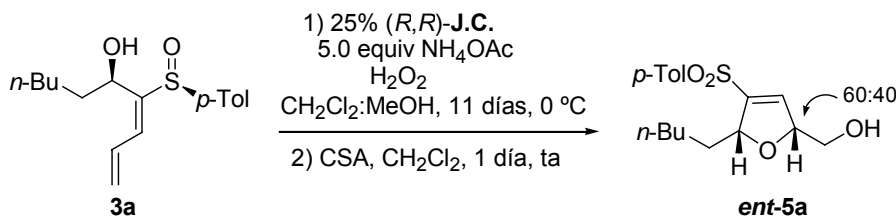


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfonil dieno **ent-4a** (37 mg, 0.12 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (1 mL), de NH₄OAc (9.2 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (3.8 mg, 0.006 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día) con una adición más de reactivos, se llegó a una mezcla del producto de partida sin reaccionar **ent-4a** y de los monoepóxidos correspondientes. Esta mezcla se trató con CSA (5.6 mg, 0.024 mmol, 0.2 equiv) en CH₂Cl₂ (0.6 mL) sin purificación previa. Después del aislamiento y purificación por cromatografía en columna (100% CH₂Cl₂), se llegó a 10 mg (27%) del producto de partida **ent-4a** y a 30 mg (60%) de la mezcla 54:46 de los dihidrofuranos **ent-5a**, ambos como aceites incoloros.

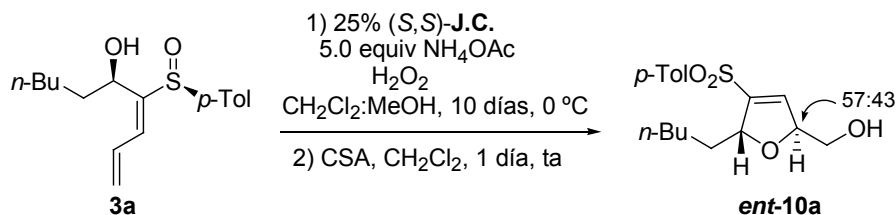
2.5.4.6. Epoxidación de Jacobsen y ciclación con CSA sobre el hidroxi sulfonil dieno **2a**.



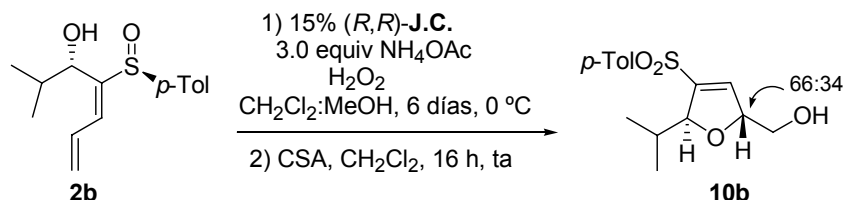
A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfonil dieno **2a** (35 mg, 0.12 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (1.1 mL), de NH₄OAc (9.2 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (3.8 mg, 0.006 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (9 h), se llegó a una mezcla del hidroxi sulfonil dieno **4a** y de los monoepóxidos correspondientes. Esta mezcla se trató con CSA (5.6 mg, 0.024 mmol, 0.2 equiv) en CH₂Cl₂ sin purificación previa. Después del aislamiento y purificación por cromatografía en columna (100% CH₂Cl₂), se llegó a 11 mg (30%) de **4a** y a 23 mg (60%) de la mezcla 60:40 de los dihidrofuranos **10a**, ambos como aceites incoloros.

2.5.4.7. Epoxidación de Jacobsen y ciclación con CSA sobre el hidroxi sulfinil dieno 3a.

A partir de una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del hidroxi sulfinil dieno **3a** (29 mg, 0.10 mmol) en la mezcla 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (0.9 mL), de NH_4OAc (7.7 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (3.2 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (90 μL), siguiendo el procedimiento general (11 días) y con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a 21 mg (65%) de una mezcla 60:40 de los monoepóxidos correspondientes después de filtración en columna cromatográfica (30% EtOAc). Esta mezcla se trató con CSA (6 mg, 0.025 mmol, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.3 mL). Después del aislamiento y purificación por cromatografía en columna (100% CH_2Cl_2) se llegó a 19 mg (90%) de la mezcla 60:40 de los dihidrofuranos **ent-5a** como aceite incoloro.

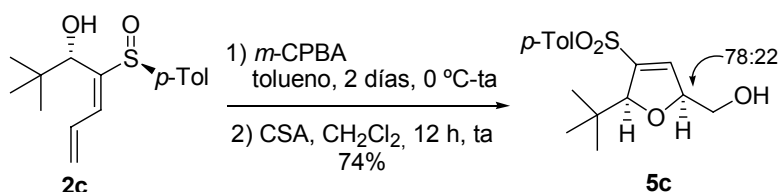
2.5.4.8. Epoxidación de Jacobsen y ciclación con CSA sobre el hidroxi sulfinil dieno 3a.

A partir de una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del hidroxi sulfinil dieno **3a** (41 mg, 0.14 mmol) en la mezcla 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (1.3 mL), de NH_4OAc (11 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*S,S*) de Jacobsen (4.4 mg, 0.007 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (0.13 μL), siguiendo el procedimiento general (10 días) y con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a 26 mg (60%) de una mezcla 43:57 de los monoepóxidos correspondientes después de filtración mediante columna cromatográfica (30% EtOAc). Esta mezcla se trató con CSA (7.5 mg, 0.032 mmol, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.4 mL). Después del aislamiento y purificación por cromatografía en columna (100% CH_2Cl_2) se llegó a 23 mg (88%) de la mezcla 57:43 de los dihidrofuranos **ent-10a** como aceite incoloro.

2.5.4.9. Epoxidación de Jacobsen y ciclación con CSA sobre el hidroxi sulfinil dieno 2b.

A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2b** (30 mg, 0.113 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (1.02 mL), de NH₄OAc (8.7 mg, 0.113 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (3.6 mg, 0.006 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (6 días) con dos adiciones más de reactivos, se llegó después de filtración por columna cromatográfica (10% EtOAc-hexano) a 27 mg (81%) de la mezcla 66:34 de los monoepóxidos correspondientes como aceite incoloro. Esta mezcla se trató con CSA (8.5 mg, 0.04 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.5 mL), siguiendo el procedimiento general (16 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (30% EtOAc-hexano) se llegó a 20 mg (74%) de la mezcla 66:34 de dihidrofuranos **10b** como aceite incoloro.^{23d}

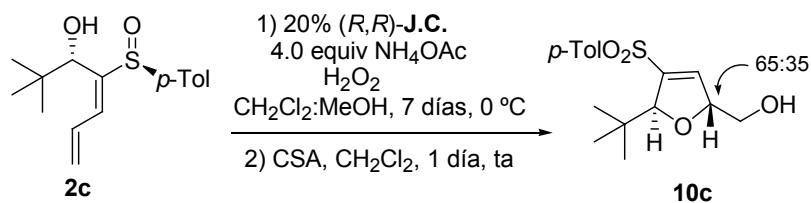
2.5.4.10. Epoxidación con *m*-CPBA del hidroxi sulfinil dieno **10** y ciclación con CSA.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2c** (21 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv) en tolueno (0.8 mL), de *m*-CPBA (74 mg, 0.3 mmol, 4.0 equiv) y de CSA (3.5 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv), siguiendo el procedimiento general y después de purificación por cromatografía en columna se llegó a 23 mg (74%) de una mezcla inseparable 78:22 de los sulfonil dihidrofuranos **5c** como aceite incoloro.

Datos parciales de la mezcla **5c**: $R_f = 0.20$ (10% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.00 (s, 9 H, *t*-Bu *min*), 1.02 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.86 (s, 1 H, OH), 2.43 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol *min*), 2.44 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.60 (t, 2 H, $J = 5.5$ Hz, CH₂-OH), 4.69 (dd, 1 H, $J = 5.9, 1.5$ Hz, H-2 *min*), 4.73 (dd, 1 H, $J = 4.9, 2.0$ Hz, H-2), 4.79 (ddd, 1 H, $J = 10.2, 5.0, 1.6$ Hz, H-5), 4.91 (m, 1 H, H-5 *min*), 6.21 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-3), 6.39 (t, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-3 *min*), 7.35 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol), 7.78 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ 64.1, 64.4, 77.2, 77.4, 83.9, 85.2. IR (película): 3503, 2959, 2872, 1315, 1302, 1290, 1152, 1119, 1085, 1057, 815, 705, 669 cm⁻¹. EM (ES): 333 [M+Na]⁺ (100%), 311 [M+1]⁺.

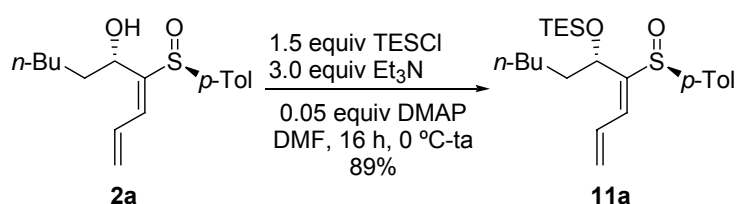
2.5.4.11. Epoxidación de Jacobsen sobre el hidroxi sulfinil dieno **10** y ciclación con CSA.



^{23d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2c** (23 mg, 0.083 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.75 mL), de NH₄OAc (6.4 mg, 0.083 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (2.6 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (75 µL), siguiendo el procedimiento general (7 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó después de filtración por columna cromatográfica (40% EtOAc-hexano) a 20 mg (77%) de una mezcla (72:28) de los monoepóxidos sulfona y de los monoepóxidos sulfóxido. Esta mezcla se cicló con CSA (1 mg) en CH₂Cl₂ (0.32 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-40% EtOAc-hexano) se llegó a 15 mg (75%) de la mezcla (65:35) de sulfonil dihidrofuranos **10c**. Los sulfinil dihidrofuranos no pudieron aislarse.

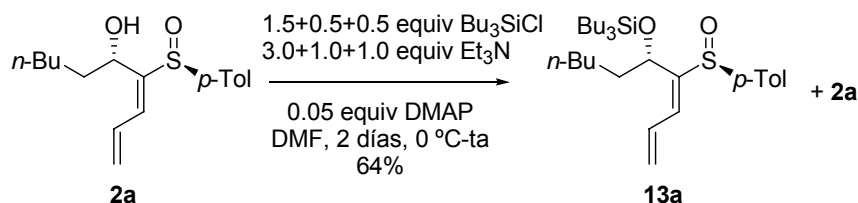
2.5.4.12. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*_s)-(2*E*)-[4-(*p*-Tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-iloxi]triethylsilano, **11a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (105 mg, 0.36 mmol) en DMF (1.04 mL), de Et₃N (0.15 mL, 109 mg, 1.08 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (2 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) y de TESCO (0.1 mL, 92 mg, 0.54 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 horas) se llegó, después de purificación por cromatografía en columna (5-10% EtOAc-hexano), a 130 mg (89%) del alcohol sililado **11a** como aceite incoloro.

Datos de **11a**: *R*_f = 0.21 (10% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +132.5 (*c* = 1.20). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.51 (q, 6 H, *J* = 7.9 Hz, 3×CH₂ TES), 0.77 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.88 (t, 9 H, *J* = 7.8 Hz, 3×CH₃ TES), 0.82-1.19 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.51 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 4.4 Hz, H-5), 5.38 (dd, 1 H, *J* = 9.4, 1.8 Hz, H-1*cis*), 5.50 (dd, 1 H, *J* = 15.9, 2.0 Hz, H-1*trans*), 6.82 (ddd, 1 H, *J* = 14.6, 11.1, 8.7 Hz, H-2), 6.84 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, H-3), 7.23 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, *p*Tol), 7.51 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 4.5 (3 CH₂ TES), 6.8 (3 CH₃ TES), 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 22.2 (CH₂), 25.2 (CH₂), 31.3 (CH₂), 38.4 (CH₂), 69.1 (CH-5), 123.2 (CH₂-1), 125.9 (2 CH *p*Tol), 129.6 (2 CH *p*Tol), 131.1, 132.8 (CH-2/CH-3), 140.6, 141.7, 148.8. **IR** (película): 2950, 2926, 2872, 1491, 1456, 1113, 1083, 1051, 808, 772 cm⁻¹. **EM** (ES): 429 [M+Na]⁺ (100%), 407 [M+1]⁺.

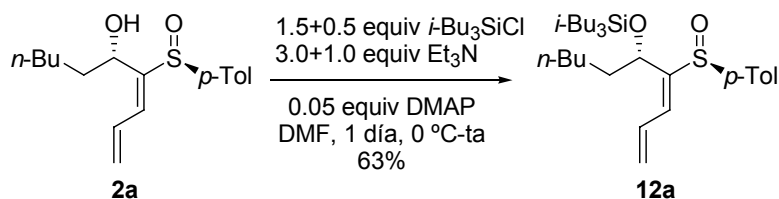
2.5.4.13. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*₅)-(2*E*)-[4-(*p*-Tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-ilo]tributilsilano, **13a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (68 mg, 0.23 mmol) en DMF (1.8 mL), de Et₃N (96 µL, 70 mg, 0.69 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1.4 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (92 µL, 82 mg, 0.35 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días) con dos adiciones más de reactivos, se llegó a una mezcla del alcohol sililado **13a** y de producto de partida **2a** sin reaccionar. La purificación por cromatografía en columna (3-10% EtOAc-hexano) condujo a 72 mg (64%) de **13a** como aceite incoloro y 10 mg (15%) del producto de partida **2a**.

Datos de **13a**: *R*_f = 0.23 (10% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +148.0 (*c* = 4.30). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.48 (dd, 6 H, *J* = 9.9, 6.8 Hz, 3×CH₂ SiBu₃), 0.77 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.85 (t, 9 H, *J* = 6.9 Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 0.89-1.34 (m, 20 H, 10×CH₂), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.49 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 4.5 Hz, H-5), 5.38 (dd, 1 H, *J* = 9.8, 2.2 Hz, H-1_{cis}), 5.51 (dd, 1 H, *J* = 16.1, 2.0 Hz, H-1_{trans}), 6.77 (ddd, 1 H, *J* = 16.1, 11.3, 10.0 Hz, H-2), 6.86 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, H-3), 7.23 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, *p*Tol), 7.51 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.3 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 14.7 (CH₂), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 22.3 (CH₂), 25.3 (3 CH₂ SiBu₃), 26.6 (3 CH₂ SiBu₃), 31.3 (CH₂), 38.4 (CH₂), 69.4 (CH-5), 123.0 (CH₂-1), 126.1 (2 CH *p*Tol), 129.2 (CH-2), 129.6 (2 CH *p*Tol), 131.1 (CH-3), 140.7, 141.7, 148.7. IR (película): 3086, 2956, 2924, 2872, 2855, 1592, 1491, 1465, 1376, 1296, 1193, 1116, 1082, 1051, 962, 887, 808, 719 cm⁻¹. EM (ES): 513 [M+Na]⁺, 491 [M+1]⁺ (100%).

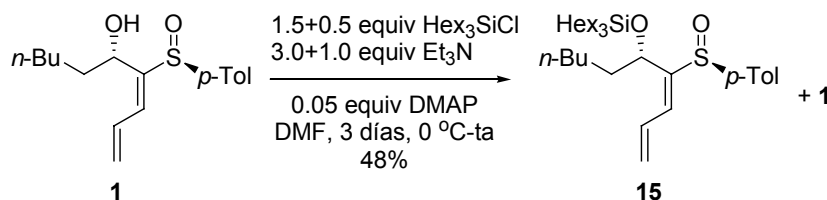
2.5.4.14. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*₅)-(2*E*)-[4-(*p*-Tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-ilo]triisobutilsilano, **12a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (71 mg, 0.24 mmol) en DMF (1.9 mL), de Et₃N (0.1 mL, 73 mg, 0.72 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) y de *t*-BuSiCl (96 µL, 85 mg, 0.36 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 día) con una adición más de reactivos, se llegó después de purificación por cromatografía en columna (5-10% EtOAc-hexano), a 72 mg (63%) del alcohol sililado **12a** como aceite incoloro.

Datos de **12a**: $R_f = 0.26$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +168.6$ ($c = 4.40$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.47 (d, 6 H, $J = 6.8$ Hz, $3\times\text{CH}_2$ *i*-Bu₃Si), 0.77 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.88 (d, 18 H, $J = 6.6$ Hz, $6\times\text{CH}_3$ *i*-Bu₃Si), 0.91-1.23 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 1.71 (hept, 3 H, $J = 6.6$ Hz, $3\times\text{CH}$ *i*-Bu₃Si), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.45 (t, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-5), 5.38 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.8$ Hz, H-1*cis*), 5.50 (dd, 1 H, $J = 16.0, 1.8$ Hz, H-1*trans*), 6.84 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 11.2, 8.3$ Hz, H-2), 6.88 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.23 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, *p*Tol), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 22.3 (CH₂), 24.0 (3 CH₂ *i*-Bu₃Si), 25.0 (CH₂), 25.3 (3 CH *i*-Bu₃Si), 26.5 (6 CH₃ *i*-Bu₃Si), 31.4 (CH₂), 38.5 (CH₂), 69.2 (CH-5), 123.0 (CH₂-1), 126.2 (2 CH *p*Tol), 129.7 (2 CH *p*Tol), 129.8, 131.3 (CH-2/CH-3), 140.6, 141.9, 147.9. IR (película): 3086, 2953, 2868, 1491, 1464, 1379, 1364, 1326, 1221, 1116, 1083, 1053, 834, 809, 774 cm⁻¹. EM (ES): 513 [M+Na]⁺, 491 [M+1]⁺ (100%).

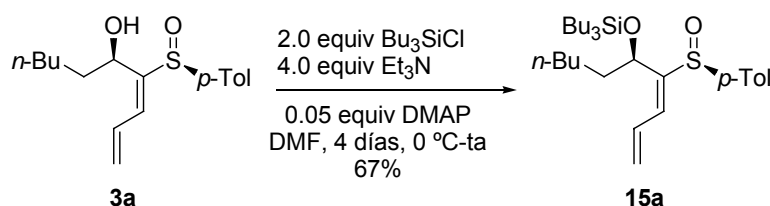
2.5.4.15. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*₅)-(2*E*)-[4-(*p*-Tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-iloxi]trihexisilano, **14a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2a** (84 mg, 0.29 mmol) en DMF (2.3 mL), de Et₃N (0.12 mL, 88 mg, 0.87 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1.8 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) y de Hex₃SiCl (0.16 mL, 140 mg, 0.4 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días) con una adición más de reactivos, se llegó a una mezcla del alcohol sililado **14a** y de producto de partida **2a** sin reaccionar. La purificación por cromatografía en columna (1-10% EtOAc-hexano) condujo a 78 mg (48%) de **14a** como aceite incoloro y 34 mg (40%) del producto de partida **2a**.

Datos de **14a**: $R_f = 0.24$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +133.6$ ($c = 4.80$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.47-0.53 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$ SiHex₃), 0.78 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.87 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz, $3\times\text{CH}_3$ SiHex₃), 0.93-1.13 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 1.24 (s, 24 H, $12\times\text{CH}_2$), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.48 (dd, 1 H, $J = 7.4, 4.5$ Hz, H-5), 5.38 (dd, 1 H, $J = 9.6, 1.5$ Hz, H-1*cis*), 5.50 (dd, 1 H, $J = 16.0, 1.5$ Hz, H-1*trans*), 6.78 (ddd, 1 H, $J = 15.9, 11.2, 10.9$ Hz, H-2), 6.86 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.23 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.52 (d, 1 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.7 (3 CH₂ SiHex₃), 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 14.1 (3 CH₃ SiHex₃), 15.1 (CH₂), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 22.3 (CH₂), 22.6 (3 CH₂ SiHex₃), 23.1 (3 CH₂ SiHex₃), 25.1 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.5 (3 CH₂ SiHex₃), 33.3 (3 CH₂ SiHex₃), 38.4 (CH₂), 69.4 (CH-5), 123.0 (CH₂-1), 126.1 (2 CH *p*Tol), 129.2 (CH-2), 129.7 (2 CH *p*Tol), 131.1 (CH-3), 140.7, 141.7, 148.7. IR (película): 2956, 2923, 2857, 1491, 1466, 1376, 1184, 1116, 1084, 1055, 962, 921, 808 cm⁻¹. EM (ES): 1171 [2M+Na]⁺, 597 [M+Na]⁺, 575 [M+1]⁺ (100%).

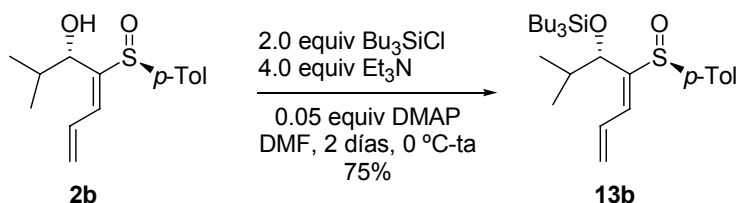
2.5.4.16. Síntesis de (+)-(5*R*,*S*_s)-(2*E*)-[4-(*p*-Tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-ilo]tributilsilano, **15a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del del hidroxi sulfinil dieno **3a** (124 mg, 0.42 mmol) en DMF (3.4 mL), de Et₃N (0.23 mL, 170 mg, 1.68 mmol, 4.0 equiv), de DMAP (3 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (0.23 mL, 197 mg, 0.84 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 días) se llegó, después de purificación por cromatografía en columna (2-10% EtOAc-hexano), a 139 mg (67%) del alcohol sililado **15a** como aceite incoloro.

Datos de **15a**: *R*_f = 0.27 (10% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +155.8 (*c* = 2.33). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.28 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 0.79 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.81 (t, 9 H, *J* = 6.8 Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 1.08-1.27 (m, 20 H, 10×CH₂), 2.34 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.27 (dd, 1 H, *J* = 7.7, 4.1 Hz, H-5), 5.38 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, H-1_{cis}), 5.44-5.55 (m, 1 H, H-1_{trans}), 6.90 (m, 2 H, H-2 + H-3), 7.21 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.49 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) 13.2 (3 CH₂ SiBu₃), 13.6 (3 CH₃ SiBu₃), 13.9 (CH₃ *n*-Bu), 21.3 (CH₃ *p*Tol), 22.4 (CH₂), 25.1 (CH₂), 25.2 (3 CH₂ SiBu₃), 26.5 (3 CH₂ SiBu₃), 31.3 (CH₂), 38.6 (CH₂), 69.0 (CH-5), 123.2 (CH₂-1), 125.9 (2 CH *p*Tol), 129.7 (2 CH *p*Tol), 131.4, 131.5 (CH-2/CH-3), 140.8, 141.6, 147.5. IR (película): 2956, 2924, 2869, 1464, 1374, 1191, 1116, 1083, 1051, 886, 808 cm⁻¹. EM (ES): 513 [M+Na]⁺, 491 [M+1]⁺ (100%).

2.5.4.17. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*_s)-(2*E*)-[5-Isopropil-4-(*p*-tolilsulfinil)penta-1,3-dien-5-ilo]tributilsilano, **13b**.

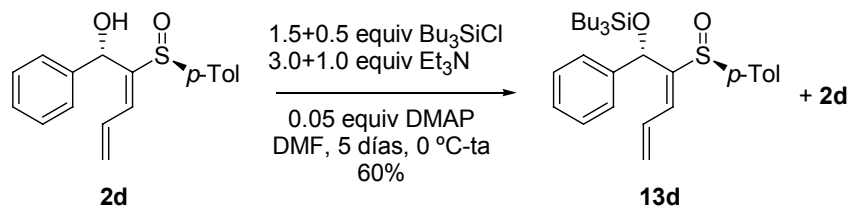


A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2b** (69 mg, 0.26 mmol) en DMF (2.1 mL), de Et₃N (0.14 mL, 105 mg, 1.04 mmol, 4.0 equiv), de DMAP (2 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (0.14 mL, 122 mg, 0.52 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días) se llegó, después de purificación por cromatografía en columna (2-10% EtOAc-hexano), a 90 mg (75%) del alcohol sililado **13b** como aceite incoloro.

Datos de **13b**: *R*_f = 0.24 (10% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +254.4 (*c* = 2.71). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.34 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 0.67 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ *i*-Pr), 0.78 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, CH₃ *i*-Pr), 0.82 (t, 9 H, *J* = 7.1 Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 1.09-1.31 (m, 13 H, CH *i*-Pr + 6 CH₂ SiBu₃), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.05 (d, 1 H, *J* = 6.1 Hz, H-5), 5.35 (dd, 1 H, *J* = 9.3, 1.8 Hz, H-1_{cis}),

5.49 (dd, 1 H, $J = 14.2, 2.2$ Hz, H-1 $_{trans}$), 6.89 (m, 1 H, H-2), 6.97 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.22 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, p Tol), 7.52 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, p Tol). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.2 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 18.1 (CH₃ i -Pr), 19.3 (CH₃ i -Pr), 21.4 (CH₃ p Tol), 25.3 (3 CH₂ SiBu₃), 26.5 (3 CH₂ SiBu₃), 34.9 (CH i -Pr), 75.3 (CH-5), 122.8 (CH₂-1), 126.2 (2 CH p Tol), 129.8 (2 CH p Tol), 129.9, 131.9, 140.5, 142.0, 146.8. IR (película): 2957, 2924, 2872, 1493, 1465, 1377, 1194, 1082, 1054, 808 cm⁻¹. EM (ES): 485 [M+Na]⁺, 463 [M+1]⁺ (100%).

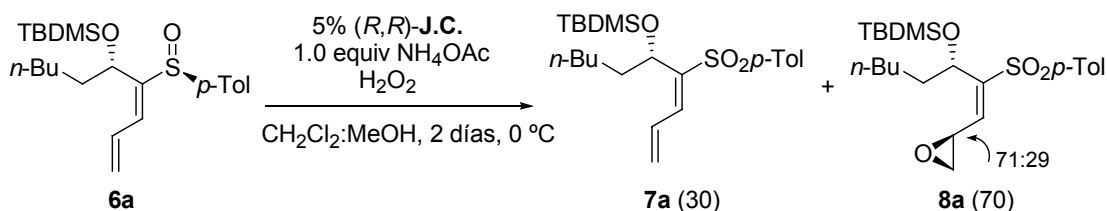
2.5.4.18. Síntesis de (+)-(5S,S_s)-(2E)-[5-Fenil-4-(p -tolilsulfinil)penta-1,3-dien-5-iloxi]tributilsilano, **13d**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **2d** (48 mg, 0.16 mmol) en DMF (1.3 mL), de Et₃N (67 μ L, 49 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (1 mg, 0.01 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (65 μ L, 57 mg, 0.24 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 días) con una adición más de reactivos, se llegó a una mezcla del alcohol sililado **13d** y de producto de partida **2d** sin reaccionar. La purificación por cromatografía en columna (2-10% EtOAc-hexano) condujo a 48 mg (60%) de **13d** como aceite incoloro y 15 mg (31%) del producto de partida **2d**.

Datos de **13d**: $R_f = 0.23$ (15% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +168.3$ ($c = 2.60$). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.49 (m, 6 H, 3 \times CH₂ SiBu₃), 0.82 (t, 9 H, $J = 6.6$ Hz, 3 \times CH₃ SiBu₃), 1.15-1.28 (m, 12 H, 6 \times CH₂ SiBu₃), 2.24 (s, 3 H, CH₃ p Tol), 5.40 (m, 1 H, H-1 cis), 5.63 (m, 1 H, H-1 $trans$), 5.68 (s, 1 H, H-5), 6.86-7.06 (m, 9 H, H-2 + H-3 + p Tol + Ph), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, p Tol). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.3 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 21.3 (CH₃ p Tol), 25.2 (3 CH₂ SiBu₃), 26.5 (3 CH₂ SiBu₃), 71.0 (CH-5), 124.0, 125.7 (2 CH Ar), 126.4 (2 CH Ar), 126.7, 127.8 (2 CH Ar), 129.3 (2 CH Ar), 129.4, 130.9, 139.7, 141.5, 147.8. IR (película): 3086, 3027, 2956, 2924, 2872, 1456, 1193, 1055, 887, 698 cm⁻¹. EM (ES): 519 [M+Na]⁺ (100%), 497 [M+1]⁺.

2.5.4.19. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **6a**.

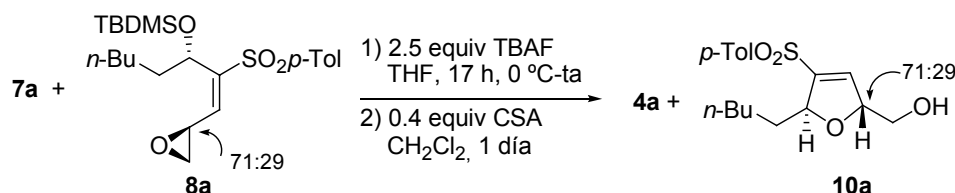


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **6a** (30 mg, 0.074 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.7 mL), de NH₄OAc (5.7 mg, 0.074 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (R,R) de Jacobsen (2.5 equiv, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (67 μ L), siguiendo

el procedimiento general (2 días) se llegó a una mezcla (30:70) del sililoxi sulfinil dieno **7a** y de los monoepóxidos **8a** en mezcla 71:29.

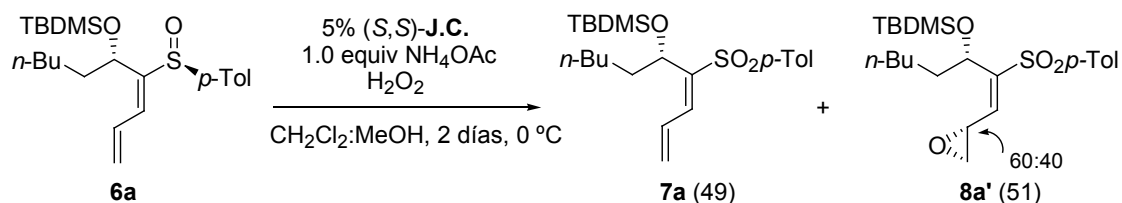
Datos parciales del monoepóxido mayoritario en **8a**: $R_f = 0.25$ (10% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ -0.16 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), -0.09 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.78 (m, 12 H, CH₃ *n*-Bu + *t*-Bu TBDMS), 1.07-1.65 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.75 (dd, 1 H, $J = 5.5$, 2.3 Hz, H-1), 3.03 (dd, 1 H, $J = 5.4$, 4.4 Hz, H-1), 4.18 (ddd, 1 H, $J = 9.0$, 4.2, 2.3 Hz, H-2), 4.43 (m, 1 H, H-5), 6.29 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz, H-3), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol).

2.5.4.20. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de reacción **7a/8a**.



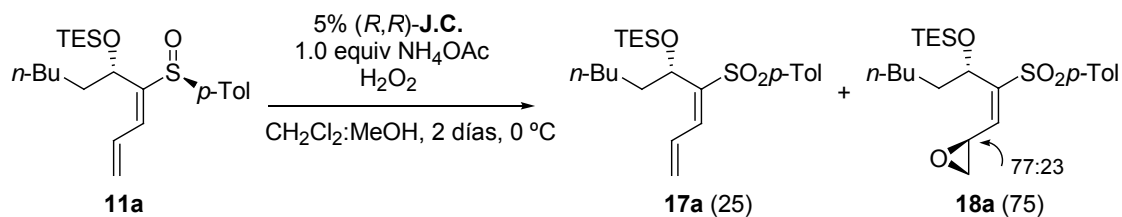
A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de reacción compuesta por el sililoxi sulfinil dieno **7a** y los monoepóxidos **8a** en THF (0.7 mL), de una disolución 1 M de TBAF (58 mg, 0.19 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (7 mg, 0.03 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.7 mL), siguiendo el procedimiento general (2 días) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) se llegó a 7 mg (30%) de **4a** y a 14.4 mg (60%) de la mezcla 71:29 de dihidrofuranos **10a**, ambos como aceites incoloros.

2.5.4.21. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **6a**.



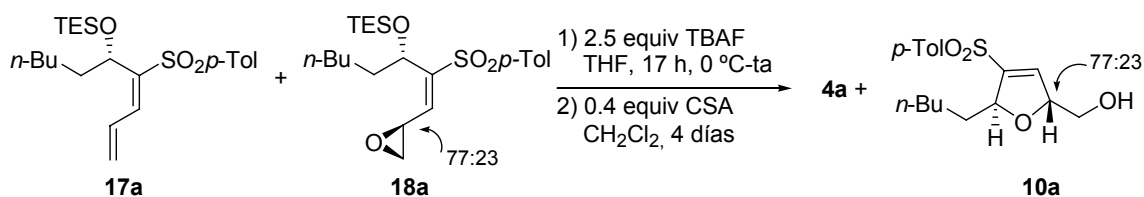
A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **6a** (28 mg, 0.07 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.63 mL), de NH₄OAc (5.4 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*S,S*) de Jacobsen (2.2 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (63 μ L), siguiendo el procedimiento general (2 días) se llegó a una mezcla (49:51) del sililoxi sulfinil dieno **7a** y de los monoepóxidos **8a'** en mezcla 60:40.

Datos parciales del monoepóxido mayoritario en **8a'**: $R_f = 0.25$ (10% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ -0.17 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), -0.09 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.76 (m, 12 H, CH₃ *n*-Bu + *t*-Bu TBDMS), 1.15-1.62 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.74 (dd, 1 H, $J = 5.6$, 2.4 Hz, H-1), 3.07 (dd, 1 H, $J = 5.4$, 4.3 Hz, H-1), 4.34 (ddd, 1 H, $J = 9.1$, 4.2, 2.4 Hz, H-2), 4.44 (m, 1 H, H-5), 6.32 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol).

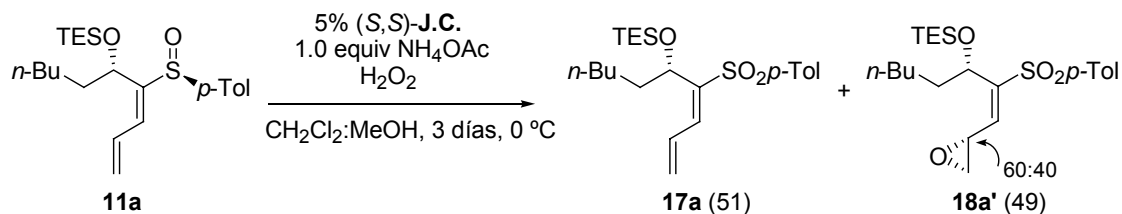
2.5.4.22. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **11a**.

A partir de una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del sililoxi sulfinil dieno **11a** (21 mg, 0.052 mmol) en la mezcla 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (0.5 mL), de NH_4OAc (4 mg, 0.052 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (R,R) de Jacobsen (1.7 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (47 μL), siguiendo el procedimiento general (2 días) se llegó a una mezcla (25:75) del sililoxi sulfonil dieno **17a** y de los monoepóxidos **18a** en mezcla 77:23.

Datos parciales del monoepóxido mayoritario, **18a**: $R_f = 0.28$ (15% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.39 (q, 6 H, $J = 6.8$ Hz, $3\times\text{CH}_2$ TES), 0.74-0.84 (m, 12 H, CH_3 $n\text{-Bu}$ + $3\times\text{CH}_3$ TES), 1.14-1.62 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 2.42 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 2.74 (dd, 1 H, $J = 5.6, 2.4$ Hz, H-1), 3.04 (dd, 1 H, $J = 5.6, 4.3$ Hz, H-1), 4.19 (ddd, 1 H, $J = 9.0, 4.2, 2.4$ Hz, H-2), 4.42-4.54 ((m, 1 H, H-5), 6.30 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 7.32 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, $p\text{Tol}$).

2.5.4.23. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de reacción **17a/18a**.

A partir de una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) de la mezcla de reacción compuesta por el sililoxi sulfonil dieno **17a** y los monoepóxidos **18a** en THF (0.52 mL), de una disolución 1 M de TBAF (41 mg, 0.13 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (4.8 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.3 mL), siguiendo el procedimiento general (2 días) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) se llegó a 8 mg (35%) del hidroxi sulfinil dieno **4a** y a 17 mg (60%) de la mezcla 77:23 de los sulfonil dihidrofuranos **10a** ambos como aceites incoloros.

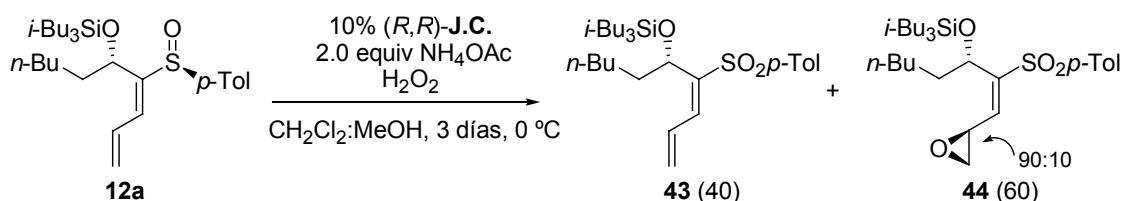
2.5.4.24. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **11a**.

A partir de una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del sililoxi sulfinil dieno **11a** (29 mg, 0.071 mmol) en la mezcla 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ (0.64 mL), de NH_4OAc (5.5 mg, 0.071 mmol, 1.0 equiv), del

catalizador (*S,S*) de Jacobsen (2.3 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (64 µL), siguiendo el procedimiento general (3 días) se llegó a una mezcla del sililoxi sulfinil dieno **17a** y de los monoepóxidos **18a'** en mezcla 60:40.

Datos parciales del monoepóxido mayoritario, **18a'**: R_f = 0.28 (15% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.31 (q, 6 H, J = 6.8 Hz, 3×CH₂ TES), 0.74-0.85 (m, 12 H, CH₃ *n*-Bu + 3×CH₃ TES), 1.14-1.62 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.74 (dd, 1 H, J = 5.6, 2.5 Hz, H-1), 3.06 (dd, 1 H, J = 5.4, 4.2 Hz, H-1), 4.35 (ddd, 1 H, J = 9.0, 4.2, 2.5 Hz, H-2), 4.41-4.52 ((m, 1 H, H-5), 6.34 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, H-3), 7.30 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, *p*Tol), 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol).

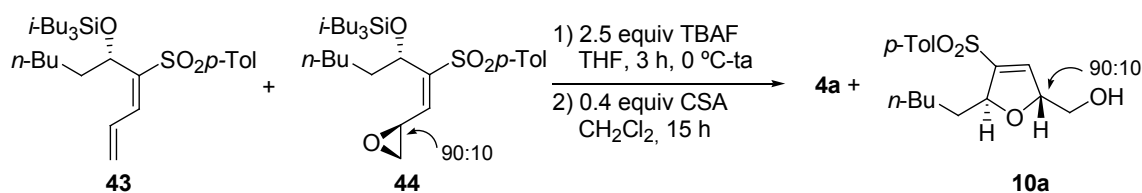
2.5.4.25. Epoxidación de Jacobsen sobre el triisobutilsililoxi sulfinil dieno **12a**.



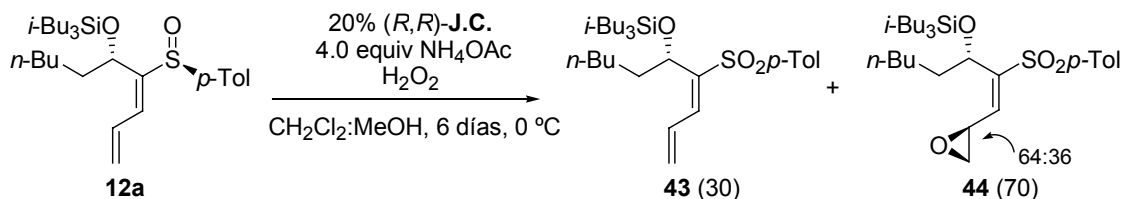
A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **12a** (27 mg, 0.055 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.50 mL), de NH₄OAc (4.2 mg, 0.055 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (1.7 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (50 µL), siguiendo el procedimiento general (3 días) se llegó a una mezcla (40:60) del sililoxi sulfonil dieno **43** y de los monoepóxidos **44** en mezcla 90:10.

Datos del monoepóxido mayoritario en **44**: R_f = 0.34 (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.38 (dd, 6 H, J = 6.8, 2.8 Hz, 3×CH₂ *i*-Bu), 0.81-1.38 (m, 29H), 1.61 (m, 3 H, 3×CH *i*-Bu), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.74 (dd, 1 H, J = 5.1, 2.4 Hz, H-1), 3.05 (dd, 1 H, J = 5.3, 4.5 Hz, H-1), 4.17 (ddd, 1 H, J = 9.0, 4.2, 2.4 Hz, H-2), 4.52 (dd, 1 H, J = 7.8, 3.4 Hz, H-5), 6.31 (d, 1 H, J = 9.3 Hz, H-3), 7.31 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, *p*Tol), 7.72 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol).

2.5.4.26. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de reacción **43/44**.

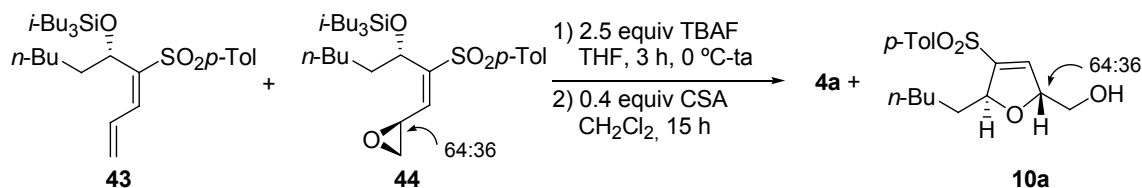


A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de reacción compuesta por el sililoxi sulfonil dieno **43** y los monoepóxidos **44** en THF (0.6 mL), de una disolución 1 M de TBAF (43 mg, 0.14 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (5 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.3 mL), siguiendo el procedimiento general (18 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) se llegó a 4 mg (24%) del hidroxi sulfonil dieno **4a** y a 11 mg (63%) de la mezcla 90:10 de los sulfonil dihidrofuranos **10a**, ambos como aceites incoloros.

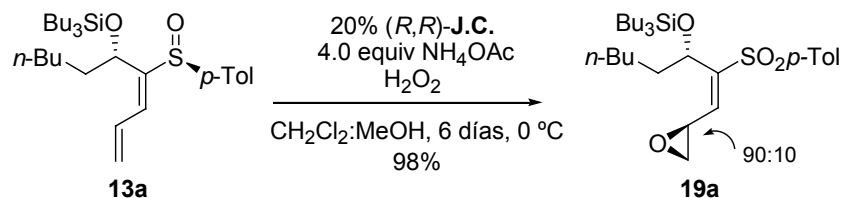
2.5.4.27. Epoxidación de Jacobsen sobre el triisobutilsililoxi sulfinil dieno **12a**.

A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **12a** (22 mg, 0.045 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.45 mL), de NH₄OAc (3.5 mg, 0.045 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (S,S) de Jacobsen (1.4 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (41 µL), siguiendo el procedimiento general (6 días) se llegó a una mezcla (30:70) del sililoxi sulfonil dieno **43** y de los monoepóxidos **44** en mezcla 64:36.

Datos parciales del monoepóxido minoritario de la mezcla **44**: R_f = 0.34 (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.30 (dd, 6 H, J = 6.8, 2.8 Hz, 3×CH₂ *i*-Bu), 0.81-1.38 (m, 29H), 1.61 (m, 3 H, 3×CH *i*-Bu), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.74 (dd, 1 H, J = 5.1, 2.4 Hz, H-1), 3.05 (dd, 1 H, J = 5.3, 4.5 Hz, H-1), 4.25 (ddd, 1 H, J = 9.0, 4.4, 2.4 Hz, H-2), 4.48 (m, 1 H, H-5), 6.36 (d, 1 H, J = 9.0 Hz, H-3), 7.32 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, *p*Tol), 7.73 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol).

2.5.4.28. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de reacción **43/44**.

A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de reacción compuesta por el sililoxi sulfonil dieno **43** y los monoepóxidos **44** en THF (0.4 mL), de una disolución 1 M de TBAF (35 mg, 0.11 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (4 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.3 mL), siguiendo el procedimiento general (18 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) se llegó a 3 mg (21%) del hidroxi sulfonil dieno **4a** y a 9 mg (69%) de la mezcla 64:36 de los sulfonil dihidrofuranos **10a**, ambos como aceites incoloros.

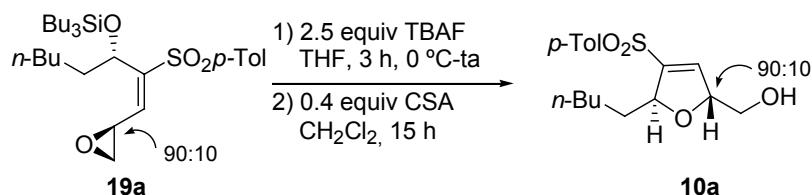
2.5.4.29. Epoxidación de Jacobsen sobre el tributil sililoxi sulfinil dieno **13a**.

A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **13a** (60 mg, 0.122 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (1.1 mL), de NH₄OAc (9.4 mg, 0.122 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (R,R) de Jacobsen (4.0 mg, 0.006 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (0.11 mL), siguiendo

el procedimiento general (6 días) y con tres adiciones más de reactivos, se llegó a 63 mg (98%) de los monoepóxidos **19a** como mezcla 90:10.

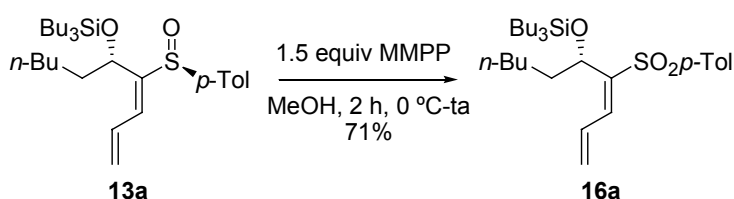
Datos de **19a**: $R_f = 0.23$ (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.36 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$ SiBu₃), 0.84 (t, 12 H, $J = 6.8$ Hz, CH_3 *n*-Bu + $3\times\text{CH}_3$ SiBu₃), 1.06-1.66 (m, 20 H, $6\times\text{CH}_2$ SiBu₃ + $4\times\text{CH}_2$ *n*-Bu), 2.42 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 2.73 (dd, 1 H, $J = 5.6$, 2.4 Hz, H-1), 3.04 (dd, 1 H, $J = 5.6$, 4.3 Hz, H-1), 4.19 (ddd, 1 H, $J = 9.0$, 4.2, 2.4 Hz, H-3), 4.50 (dd, 1 H, $J = 8.6$, 2.7 Hz, H-5), 6.29 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, H-3), 6.34 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, H-3 *min*), 7.31 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*Tol), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.2 (3 CH_2 SiBu₃), 13.8 (3 CH_3 SiBu₃), 14.0 (CH_3 *n*-Bu), 21.6 (CH_3 *p*Tol), 22.4 (CH_2), 25.3 (3 CH_2 SiBu₃), 25.31 (CH_2), 26.5 (3 CH_2 SiBu₃), 31.3 (CH_2), 38.5 (CH_2), 47.9 (CH_2 -1), 48.6 (CH -2), 69.5 (CH -5), 128.5 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.4, 140.3 (CH -3), 144.6, 150.1. IR (película): 2957, 2925, 2872, 2855, 1465, 1378, 1322, 1299, 1149, 1088, 962, 886, 835, 669 cm^{-1} . EM (ES): 545 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 523 $[\text{M}+1]^+$.

2.5.4.30. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de los monoepóxidos **19a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de reacción compuesta por los monoepóxidos **19a** (63mg, 0.12 mmol) en THF (1.2 mL), de una disolución 1 M de TBAF (96 mg, 0.30 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (12 mg, 0.04 mmol, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.6 mL), siguiendo el procedimiento general (18 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) se llegó a 35 mg (89%) de la mezcla 90:10 de los sulfonil dihidrofuranos **10a**.

2.5.4.31. Síntesis de (+)-(1S)-(2E)-[4-(*p*-Tolilsulfonil)deca-1,3-dien-5-ilo]tributilsilano, **16a**.

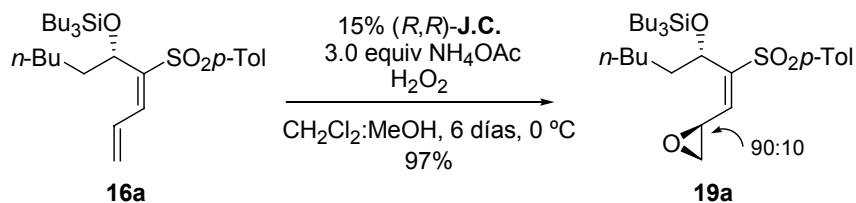


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **13a** (27 mg, 0.06 mmol) en MeOH (0.6 mL) y de MMPP (51 mg, 0.08 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) y después de cromatografía en columna (5% EtOAc-hexano) se llegó a 20 mg (71%) de **16a** como aceite incoloro.

Datos parciales de **16a**: $R_f = 0.35$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +16.9$ ($c = 1.85$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.27 (dd, 6 H, $J = 9.8$, 6.3 Hz, $3\times\text{CH}_2$ SiBu₃), 0.82 (t, 9 H, $J = 7.2$ Hz, $3\times\text{CH}_3$

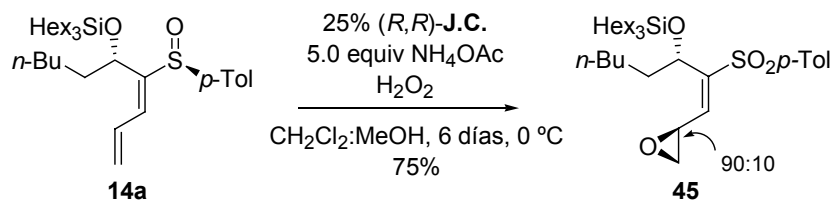
SiBu₃), 0.83 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.04-1.41 (m, 20 H, 10×CH₂), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.43 (dd, 1 H, J = 8.5, 3.5 Hz, H-5), 5.53 (dd, 1 H, J = 9.4, 1.7 Hz, H-1_{cis}), 5.58 (dd, 1 H, J = 16.0, 1.6 Hz, H-1_{trans}), 7.20 (ddd, 1 H, J = 15.9, 11.3, 9.4 Hz, H-2), 7.25 (d, 1 H, J = 11.4 Hz, H-3), 7.30 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, *p*Tol), 7.73 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.7 (3 CH₂ SiBu₃), 13.75 (3 CH₃ SiBu₃), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 21.6 (CH₃ *p*-Tol), 22.5 (CH₂), 25.2 (3 CH₂ SiBu₃), 25.5 (CH₂), 26.5 (3 CH₂ SiBu₃), 31.3 (CH₂), 39.0 (CH₂), 69.8 (CH-5), 126.9 (CH₂-1), 128.4 (2 CH *p*Tol), 129.8 (2 CH *p*Tol), 132.1, 139.4, 143.9, 144.2.

2.5.4.32. Epoxidación de Jacobsen sobre el tributilsililoxi sulfinil dieno **16a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **16a** (20 mg, 0.039 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.36 mL), de NH₄OAc (3 mg, 0.039 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (1.24 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (35 μ L), siguiendo el procedimiento general (6 días) y con dos adiciones más de reactivos, se llegó después de purificación por cromatografía en columna a 20 mg (97%) de una mezcla 90:10 de los monoepóxidos **19a**.

2.5.4.33. Epoxidación de Jacobsen sobre el trihexilsililoxi sulfinil dieno **14a**.

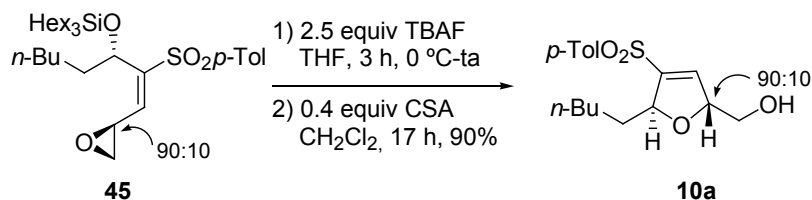


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **14a** (23 mg, 0.04 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.36 mL), de NH₄OAc (3.1 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (1.2 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (36 μ L), siguiendo el procedimiento general (6 días) con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a 16 mg (75%) de la mezcla 90:10 de los monoepóxidos **45** como aceite incoloro.

Datos de **45**: R_f = 0.30 (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (400 MHz) δ 0.29-0.34 (m, 6 H, 3×CH₂ SiHex₃), 0.82 (t, 3 H, J = 7.0 Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.86 (t, 9 H, J = 7.0 Hz, 3×CH₃ SiHex₃), 1.02-1.60 (m, 32 H, 12×CH₂ SiHex₃ + 4×CH₂ *n*-Bu), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.72 (dd, 1 H, J = 5.5, 2.3 Hz, H-1), 3.03 (dd, 1 H, J = 5.5, 4.3 Hz, H-1), 4.18 (ddd, 1 H, J = 8.9, 4.1, 2.3 Hz, H-2), 4.33 (ddd, 1 H, J = 8.9, 4.3, 2.5 Hz, H-2 *min*), 4.43 (dd, 1 H, J = 7.6, 4.1 Hz, H-5 *min*), 4.47 (dd, 1 H, J = 8.9, 2.7 Hz, H-5), 6.28 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, H-3), 6.32 (d, 1 H, J = 8.9 Hz, H-3 *min*), 7.30 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, *p*Tol), 7.70 (d, 2 H, J = 8.6 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.5 (3 CH₂

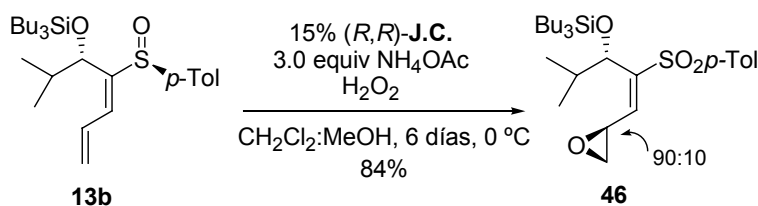
SiHex₃), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 14.1 (3 CH₃ SiHex₃), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 22.4 (CH₂), 22.6 (3 CH₂ SiHex₃), 23.0 (3 CH₂ SiHex₃), 25.4 (CH₂), 31.3 (CH₂), 31.5 (3 CH₂ SiHex₃), 33.3 (3 CH₂ SiHex₃), 38.5 (CH₂), 47.9 (CH₂-1), 48.6 (CH-2), 69.6 (CH-5), 128.6 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.5, 140.3, 144.6, 150.1. **IR** (película): 2955, 2925, 2857, 1645, 1598, 1467, 1379, 1322, 1302, 1181, 1149, 1088, 962, 835, 669 cm⁻¹. **EM** (ES): 629 [M+Na]⁺ (100%), 607 [M+1]⁺.

2.5.4.34. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos **45**.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **45** (16 mg, 0.03 mmol) en THF (0.3 mL), de una disolución 1 M de TBAF (22 mg, 0.07 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (2.3 mg, 0.01 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.15 mL), siguiendo el procedimiento general (17 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) se llegó a 8.8 mg (90%) de la mezcla 90:10 de dihidrofuranos **10a**.

2.5.4.35. Epoxidación de Jacobsen sobre el tributilsililoxi sulfinil dieno **13b**.

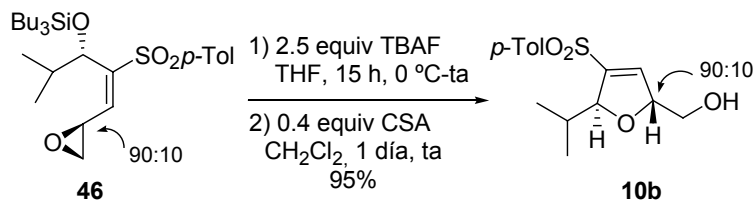


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **13b** (27 mg, 0.06 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.54 mL), de NH₄OAc (4.5 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (1.8 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (54 µL), siguiendo el procedimiento general (6 días) con dos adiciones más de reactivos, se llegó a 24 mg (84%) de la mezcla 90:10 de los monoepóxidos **46** como aceite incoloro.

Datos de **46**: *R_f* = 0.25 (10% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.30 (dd, 3 H, *J* = 10.2, 6.4 Hz, 3×CH₂ SiBu₃), 0.83 (t, 9 H, *J* = 7.2 Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 0.88 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ *i*-Pr), 0.91 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ *i*-Pr), 1.03-1.24 (m, 12 H, 6×CH₂), 1.94 (m, 1 H, CH *i*-Pr), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.72 (dd, 1 H, *J* = 5.6, 2.4 Hz, H-1), 3.04 (dd, 1 H, *J* = 5.6, 4.3 Hz, H-1), 4.18 (m, 1 H, H-2), 4.31 (ddd, 1 H, *J* = 9.0, 4.2, 2.4 Hz, H-2 *min*), 4.37 (d, 1 H, *J* = 3.2 Hz, H-5 *min*), 4.42 (d, 1 H, *J* = 3.2 Hz, H-5), 6.33 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, H-3), 6.38 (d, 1 H, *J* = 9.0 Hz, H-3 *min*), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz) y DEPT** δ 13.2 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃ + CH₃ *i*-Pr), 20.4 (CH₃ *i*-Pr), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 25.3 (3 CH₂ SiBu₃), 26.5 (3 CH₂ SiBu₃), 34.0 (CH *i*-Pr), 48.2 (CH-2), 48.9 (CH₂-1), 74.5 (CH-5), 128.5 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.7, 141.4 (CH-3), 144.6, 149.1. **IR** (película): 2958, 2925,

2869, 1642, 1598, 1465, 1377, 1317, 1181, 1149, 1055, 875, 840, 665 cm^{-1} . **EM** (ES): 517 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 495 $[\text{M}+1]^+$.

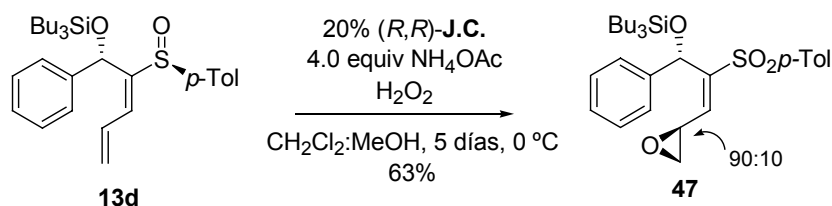
2.5.4.36. Reacción de desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos **46**.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **46** (23 mg, 0.05 mmol) en THF (0.5 mL), de una disolución 1 M de TBAF (37 mg, 0.12 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (4.6 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.3 mL), siguiendo el procedimiento general (15 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (100% EtOAc) se llegó a 22 mg (95%) de la mezcla 90:10 de los dihidrofuranos **10b** como aceite incoloro.^{23d}

Datos parciales de la mezcla **10b**: R_f = 0.16 (10% EtOAc- CH_2Cl_2). **^1H RMN (300 MHz)** δ 2.43 (s, 3 H, CH_3 *pTol*), 3.57-3.74 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.81 (td, 1 H, J = 6.1, 1.7 Hz, H-2), 4.92 (m, 1 H, H-5), 6.61 (t, 1 H, H-3 *min*), 6.65 (t, 1 H, J = 1.5 Hz, H-3 *may*), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *pTol*), 7.77 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *pTol*).

2.5.4.37. Epoxidación de Jacobsen sobre el tributilsililoxi sulfinil dieno **13d**.



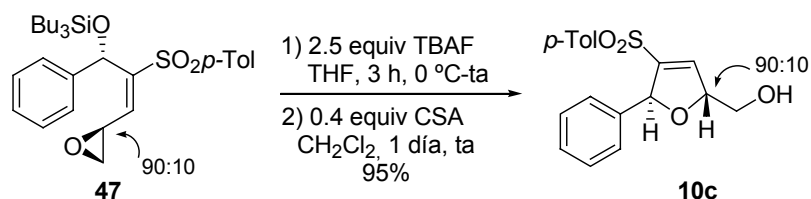
A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **13d** (24 mg, 0.05 mmol) en la mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH (0.45 mL), de NH_4OAc (3.7 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (1.5 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (43 μL), siguiendo el procedimiento general (5 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó a 15 mg (63%) de la mezcla 90:10 de los monoepóxidos **47** como aceite incoloro.

Datos de **47**: R_f = 0.21 (90% CH_2Cl_2 -hexano). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.43-0.48 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$ SiBu₃), 0.80 (t, 9 H, J = 7.1 Hz, $3\times\text{CH}_3$ SiBu₃ *min*), 0.81 (t, 9 H, J = 6.8 Hz, $3\times\text{CH}_3$ SiBu₃), 1.01-1.25 (m, 12 H, $6\times\text{CH}_2$ SiBu₃), 2.34 (s, 3 H, CH_3 *pTol*), 2.40 (s, 3 H, CH_3 *pTol* *min*), 2.62 (dd, 1 H, J = 5.5, 2.6 Hz, H-1 *min*), 2.79 (dd, 1 H, J = 5.6, 2.4 Hz, H-1), 2.95 (dd, 1 H, J = 5.4, 4.4 Hz, H-1 *min*), 3.07 (dd, 1 H, J = 5.4, 4.4 Hz, H-1), 4.24 (ddd, 1 H, J = 8.7, 4.3, 2.4 Hz, H-2), 4.37 (ddd, 1 H, J = 8.9, 4.2, 2.4 Hz, H-2 *min*), 5.65 (s, 1 H, H-5 *min*), 5.73 (s, 1 H, H-5),

^{23d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

6.41 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 6.42 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz, H-3 *min*), 7.12-7.31 (m, 7 H, Ph + *p*Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol), 7.70 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol *min*). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 13.2 (3 CH_2 SiBu₃), 13.7 (3 CH_3 SiBu₃), 21.5 (CH_3 *p*Tol), 25.2 (3 CH_2 SiBu₃), 26.5 (3 CH_2 SiBu₃), 48.1 (CH_2 -1), 48.5 (CH -2), 71.6 (CH -5), 126.9 (2 CH Ar), 127.7, 128.2 (2 CH Ar), 128.3 (2 CH Ar), 129.6 (2 CH Ar), 136.4, 140.6, 141.5, 144.3, 149.4. IR (película): 3059, 3030, 2957, 2924, 2872, 1643, 1598, 1456, 1375, 1321, 1299, 1148, 1088, 1069, 1028, 966, 885, 843, 736, 698, 668 cm^{-1} . EM (ES): 1079 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 551 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

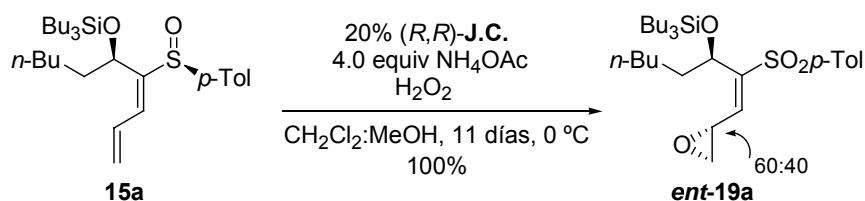
2.5.4.38. Reacción de desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos **47**.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **47** (15 mg, 0.03 mmol) en THF (0.3 mL), de una disolución 1 M de TBAF (22 mg, 0.07 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (2.6 mg, 0.01 mmol, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.15 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día y 3 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (40-70% EtOAc-hexano) se llegó a 10 mg (95%) de la mezcla 90:10 de dihidrofuranos **10c**.^{23d}

Datos parciales de la mezcla **10c**: $R_f = 0.21$ (70% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 1.95 (t, 1 H, $J = 4.5$ Hz, OH), 2.36 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.71-3.86 (m, 3 H, H-5 + CH_2 -OH), 5.20-5.26 (m, 1 H, H-2), 5.87 (dd, 1 H, $J = 5.1, 2.2$ Hz, H-4 *min*), 5.92 (dd, 1 H, $J = 6.1, 2.0$ Hz, H-4 *may*), 6.95-7.29 (m, 9 H, Ph + *p*Tol).

2.5.4.39. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **15a**.

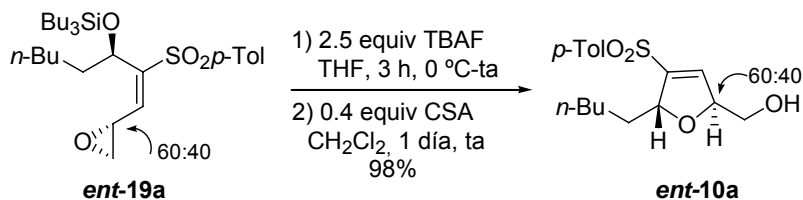


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **15a** (23 mg, 0.05 mmol) en la mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH (0.5 mL), de NH_4OAc (3.8 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (1.5 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (50 μL), siguiendo el procedimiento general (11 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó a 25 mg (100%) de la mezcla 60:40 de los monoepóxidos **ent-19a** como aceite incoloro. Los espectros de ^1H -

^{23d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755-7767.

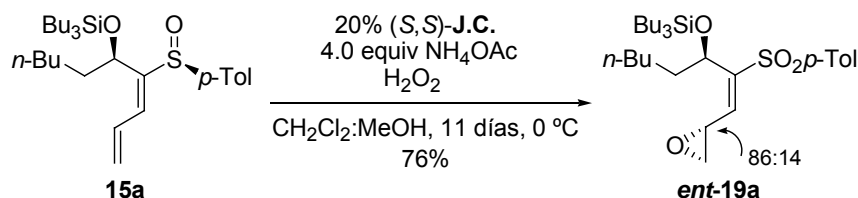
RMN (300 MHz) de los monoepóxidos **ent-19a** resultaron ser idénticos a los de sus enantiómeros **19a** descritos anteriormente.

2.5.4.40. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos **ent-19a**.



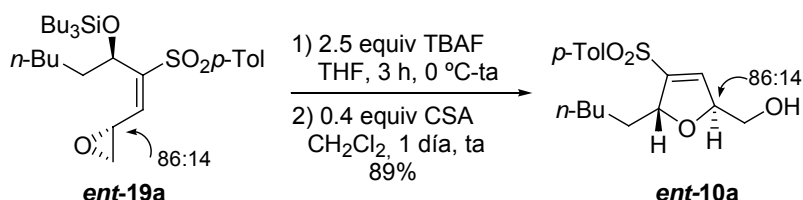
A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **ent-19a** (23 mg, 0.04 mmol) en THF (0.4 mL), de una disolución 1 M de TBAF (35 mg, 0.11 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (4.6 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día) y después de purificación mediante cromatografía en columna (15-50% EtOAc-hexano) se obtuvieron 14 mg (98%) de la mezcla 60:40 de dihidrofuranos **ent-10a**.

2.5.4.41. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **15a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **15a** (25 mg, 0.05 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.5 mL), de NH₄OAc (3.8 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (S,S) de Jacobsen (1.6 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (50 µL), siguiendo el procedimiento general (11 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó a 20 mg (76%) de la mezcla 86:14 de los monoepóxidos **ent-19a** como aceite incoloro. Los espectros de ¹H-RMN (300 MHz) de los monoepóxidos **ent-19a** resultaron ser idénticos a los de sus enantiómeros **19** descritos anteriormente.

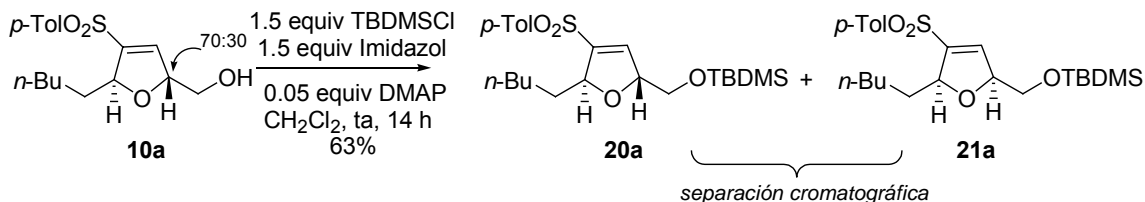
2.5.4.42. Desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos **ent-19a**.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **ent-19a** (20 mg, 0.04 mmol) en THF (0.4 mL), de una disolución 1 M de TBAF (30 mg, 0.10 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (4.6 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento

general (1 día) y después de purificación mediante cromatografía en columna (15-50% EtOAc-hexano) se obtuvieron 11 mg (89%) de la mezcla 86:14 de dihidrofuranos **ent-10a**.

2.5.4.43. Reacción de sililación de la mezcla de sulfonil dihidrofuranos **10a**, separación y medida de rotación óptica.

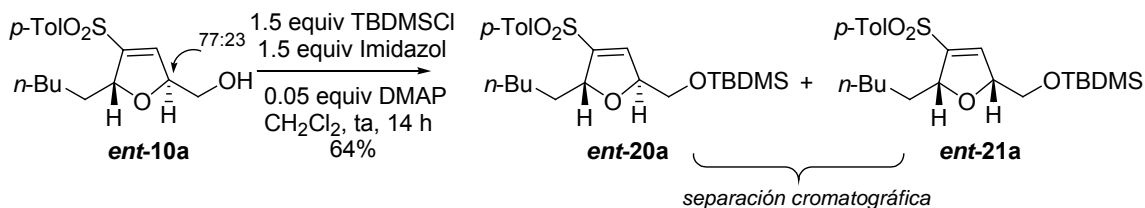


A partir de la mezcla 70:30 de sulfonil dihidrofuranos **10a** (34 mg, 0.105 mmol) en CH_2Cl_2 (0.11 mL), de imidazol (11 mg, 0.16 mmol, 1.5 equiv), de TBDMS-Cl (24 mg, 0.16 mmol, 1.5 equiv) y de DMAP (1 mg, 0.005 mmol, 0.05 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla de los silil éteres correspondientes que se purificó por cromatografía en columna (70-100% CH_2Cl_2 -hexano) proporcionando 21 mg (46%) de **20a**, 7.8 mg (17%) de **21a**, ambos como aceites incoloros. Los datos de estos productos se muestran en el capítulo 3.

Datos de **20a**: $[\alpha]_D^{20} = +84.1$ ($c = 2.10$). Con *m*-CPBA: $[\alpha]_D^{20} = +81.3$ ($c = 2.59$).

Datos de **21a**: $[\alpha]_D^{20} = -76.3$ ($c = 0.78$). Con *m*-CPBA: $[\alpha]_D^{20} = -77.3$ ($c = 1.34$).

2.5.4.44. Reacción de sililación de la mezcla de sulfonil dihidrofuranos **ent-10a**, separación y medida de rotación óptica.



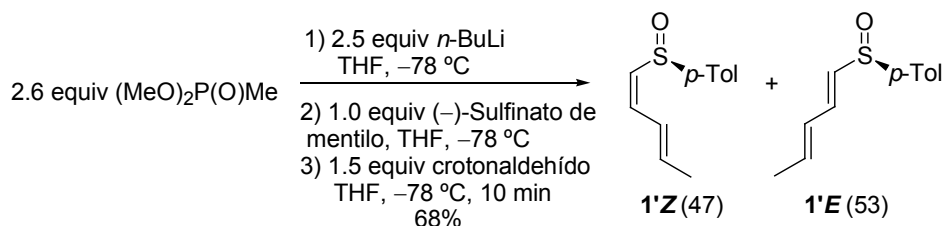
A partir de la mezcla 77:23 de sulfonil dihidrofuranos **ent-4a** (47 mg, 0.145 mmol) en CH_2Cl_2 (0.15 mL), de imidazol (15 mg, 0.22 mmol, 1.5 equiv), de TBDMS-Cl (33 mg, 0.22 mmol, 1.5 equiv) y de DMAP (1 mg, 0.007 mmol, 0.05 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla de los silil éteres correspondientes que se purificó por cromatografía en columna (70-100% CH_2Cl_2 -hexano) proporcionando 21 mg (33%) de **ent-20a**, 20 mg (31%) de **ent-21a**, ambos como aceites incoloros.

Medida de rotación óptica de **ent-20a**: $[\alpha]_D^{20} = -84.7$ ($c = 2.14$).

Medida de rotación óptica de **ent-21a**: $[\alpha]_D^{20} = +78.5$ ($c = 2.0$).

2.5.5. Epoxidación de Jacobsen sobre sustratos con sustitución en el dieno.

2.5.5.1. Síntesis de (*R*)-(1*Z*,3*E*)-1-(*p*-Tolilsulfinil)pent-1,3-dieno, 1'*Z* y (*R*)-(1*E*,3*Z*)-1-(*p*-Tolilsulfinil)pent-1,3-dieno, 1'*E*.

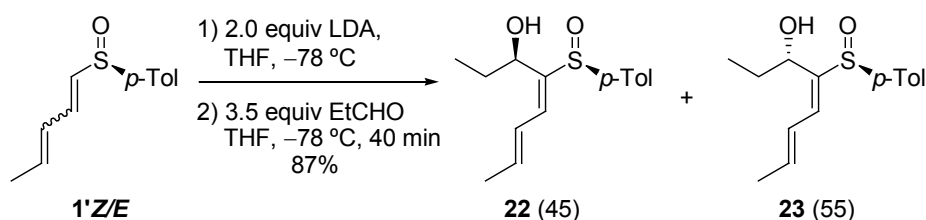


A partir de metil fosfonato de dimetilo (2.58 mL, 23.4 mmol, 2.6 equiv), *n*-BuLi (15.4 mL, 1.46 M, 22.5 mmol, 2.5 equiv), (-)-sulfinato de mentilo (2.65 g, 9.0 mmol, 1.0 equiv) y de crotonaldehído (1.12 mL, 13.5 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general descrito, se obtuvo la mezcla 47:53 de los correspondientes sulfonil dienos **1'Z** y **1'E**. La purificación cromatográfica (5-50% EtOAc-hexano) condujo a 594 mg (2.88 mmol, 32%) del isómero *Z* y a 664 mg (3.22 mmol, 36%) del isómero *E*, ambos como aceites incoloros.

Datos de **1'Z**: $R_f = 0.19$ (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 1.89 (dd, 3 H, $J = 6.6, 1.7$ Hz, H-5), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 6.00 (d, 1 H, $J = 9.8$ Hz, H-1), 6.05 (dq, 1 H, $J = 14.8, 6.8$ Hz, H-4), 6.55 (dd, 1 H, $J = 11.9, 9.6$ Hz, H-2), 6.88 (dd, 1 H, $J = 14.8, 11.0$ Hz, H-3), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, *p*Tol).

Datos de **1'E**: $R_f = 0.26$ (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 1.81 (d, 3 H, $J = 5.2$ Hz, H-5), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 5.96-6.22 (m, 2 H, H-2 y H-4), 6.17 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, H-1), 6.92 (dd, 1 H, $J = 15.0, 10.0$ Hz, H-3), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*Tol).

2.5.5.2. Síntesis de (+)-(6*R*,*S*_S)-(2*E*,4*E*)-5-(*p*-Tolilsulfinil)octa-2,4-dien-6-ol, **22**, y de (-)-(6*S*,*S*_S)-(2*E*,4*E*)-5-(*p*-Tolilsulfinil)octa-2,4-dien-6-ol, **23**.^{24c}



A partir de *i*-Pr₂NH (0.43 mL, 309 mg, 3.05 mmol), en 8.7 mL de THF y *n*-BuLi (1.6 M, 1.81 mL, 2.9 mmol) y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1'Z/E** (300 mg, 1.45 mmol) en 7.3 mL de THF y de propionaldehído (0.37 mL, 295 mg, 5.08 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 45:55 de los hidroxi vinil sulfóxidos **22** y **23**, que

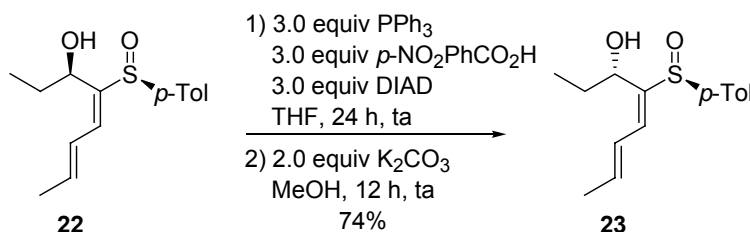
^{24c} Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1569-1575.

se purificó mediante cromatografía en columna (5-20% EtOAc-CH₂Cl₂), proporcionando 162 mg (42%) de **22**, y 170 mg (45%) de **23**, ambos como aceites incoloros.

Datos de **22**: $R_f = 0.34$ (30% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +16.8$ ($c = 2.08$). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH₃ Et), 1.44-1.53 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.64-1.73 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.86 (dd, 3 H, $J = 6.7, 1.6$ Hz, CH₃), 2.29 (s, 1 H, OH), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.45 (dd, 1 H, $J = 8.2, 5.7$ Hz, H-6), 6.11 (dq, 1 H, $J = 13.7, 6.8$ Hz, H-2), 6.46 (ddq, 1 H, $J = 14.4, 11.2, 1.6$ Hz, H-3), 6.88 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-4), 7.25 (d, 2 H, $J = 7.6$ Hz, *p*Tol), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol).

Datos de **23**: $R_f = 0.22$ (30% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -42.4$ ($c = 1.37$). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.75 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH₃ Et), 1.10-1.23 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.44-1.55 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.84 (dd, 3 H, $J = 6.8, 1.5$ Hz, CH₃), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.03 (s, 1 H, OH), 4.34 (dd, 1 H, $J = 8.8, 4.7$ Hz, H-6), 6.05 (dq, 1 H, $J = 14.3, 6.8$ Hz, H-2), 6.51 (ddq, 1 H, $J = 14.9, 11.2, 1.6$ Hz, H-3), 6.77 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-4), 7.24 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol).

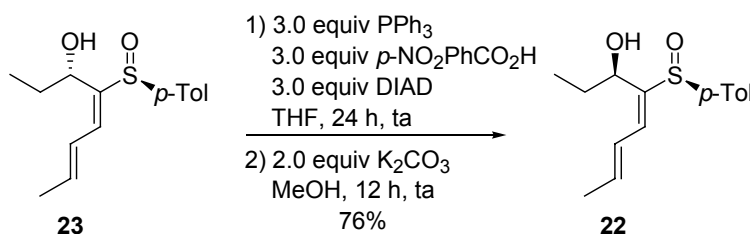
2.5.5.3. Reacción de Mitsunobu sobre el alcohol **22**.



A partir del alcohol **22** (84 mg, 0.32 mmol) en THF (3.2 mL), de PPh₃ (250 mg, 0.95 mmol, 3.0 equiv), de *p*-NO₂PhCO₂H (159 mg, 0.95 mmol, 3.0 equiv) y de DIAD (0.18 mL, 193 mg, 0.95 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (24 h, ta) se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) el *p*-nitrobenzoato como sólido blanco. A pesar de los distintos intentos de purificación, no pudo obtenerse puro.

La metanolisis del *p*-nitrobenzoato en MeOH (2.5 mL), con K₂CO₃ (88 mg, 0.64 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (12 h, ta), y la purificación por cromatografía en columna (0-20% EtOAc-hexano) condujo a 63 mg (74%, 2 pasos) del alcohol de inversión **23** como aceite incoloro.

2.5.5.4. Reacción de Mitsunobu sobre el alcohol **23**.

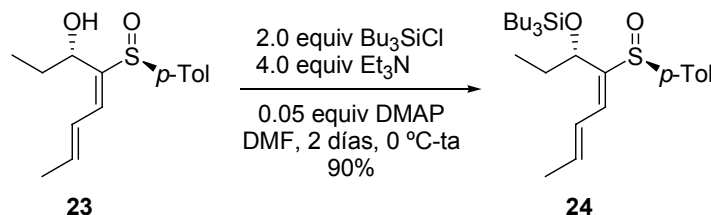


A partir del alcohol **23** (42 mg, 0.16 mmol) en THF (1.6 mL), de PPh₃ (125 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv), de *p*-NO₂PhCO₂H (80 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv) y de DIAD (92 μ L, 97 mg, 0.48 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (24 h, ta) se obtuvo tras purificación

por cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) el *p*-nitrobenzoato como sólido blanco. A pesar de los distintos intentos de purificación, no pudo obtenerse puro.

La metanolisis del *p*-nitrobenzoato en MeOH (1.8 mL), con K₂CO₃ (44 mg, 0.32 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (12 h, ta), y la purificación por cromatografía en columna (0-20% EtOAc-hexano) condujo a 32 mg (76%, 2 pasos) del alcohol de inversión **22** como aceite incoloro.

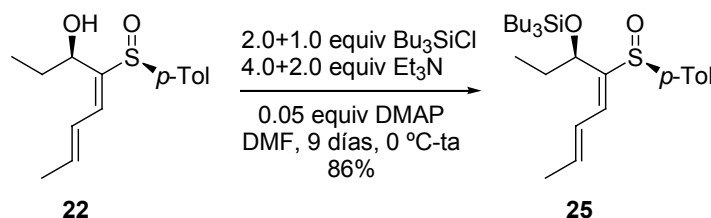
2.5.5.5. Síntesis de (+)-(6*S*,*S*_S)-(2*E*,4*E*)-[5-(*p*-Tolilsulfinil)octa-2,4-dien-6-iloxi]tributilsilano, **24**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del del hidroxi sulfinil dieno **23** (170 mg, 0.64 mmol) en DMF (5.2 mL), de Et₃N (0.36 mL, 260 mg, 2.6 mmol, 4.0 equiv), de DMAP (4 mg, 0.03 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (0.35 mL, 302 mg, 1.3 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días), se llegó después de purificación mediante cromatografía en columna (0-10% EtOAc-hexano) a 267 mg (90%) de **24** como aceite incoloro.

Datos de **24**: *R*_f = 0.18 (10% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +10.8 (*c* = 0.13). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.46-0.52 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 0.68 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ Et), 0.85 (t, 9 H, *J* = 6.8 Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 0.91-1.34 (m, 14 H, 6×CH₂ SiBu₃ + CH₂ Et), 1.83 (dd, 3 H, *J* = 6.8, 1.5 Hz, CH₃), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.39 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 4.6 Hz, H-6), 6.01 (dq, 1 H, *J* = 13.9, 6.8, 0.5 Hz, H-2), 6.48 (ddq, 1 H, *J* = 13.9, 11.2, 1.6 Hz, H-3), 6.82 (d, 1 H, *J* = 11.2 Hz, H-4), 7.21 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.50 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ 10.4 (CH₃ Et), 13.4 (3 CH₂ SiBu₃), 13.8 (3 CH₃ SiBu₃), 18.7 (CH₃), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 25.4 (3 CH₂ SiBu₃), 26.6 (3 CH₂ SiBu₃), 31.3 (CH₂ Et), 70.7 (CH-6), 126.0 (2 CH *p*Tol), 126.2, 129.6 (CH *p*Tol + CH), 136.4, 141.1, 141.5, 144.6. IR (película): 3047, 2953, 2924, 2870, 1643, 1464, 1375, 1296, 1193, 1104, 1081, 1052, 1016, 966, 889, 804 cm⁻¹. EM (ES): 485 [M+Na]⁺, 463 [M+1]⁺ (100%).

2.5.5.6. Síntesis de (+)-(6*R*,*S*_S)-(2*E*,4*E*)-[5-(*p*-Tolilsulfinil)octa-2,4-dien-6-iloxi]tributilsilano, **25**.

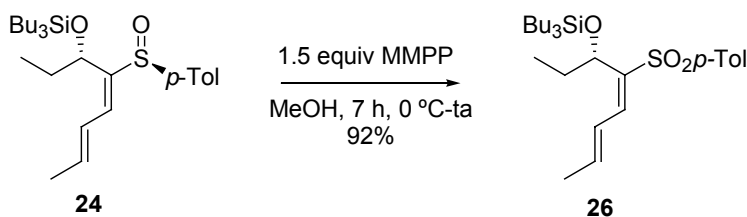


A partir de una disolución fría (0 °C) del del hidroxi sulfinil dieno **22** (94 mg, 0.36 mmol) en DMF (2.8 mL), de Et₃N (0.20 mL, 144 mg, 1.42 mmol, 4.0 equiv), de DMAP (2.2 mg, 0.02

mmol, 0.05 equiv) y de Bu_3SiCl (0.18 mL, 157 mg, 0.71 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (9 días) con una adición más de reactivos, se llegó después de purificación mediante cromatografía en columna (0-20% EtOAc-hexano) a 142 mg (86%) de **25** como aceite incoloro.

Datos de **25**: $R_f = 0.16$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +54.0$ ($c = 2.90$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.23-0.28 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$ SiBu₃), 0.81 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH₃ Et), 0.82 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$ SiBu₃), 1.02-1.72 (m, 14 H, $6 \times \text{CH}_2$ SiBu₃ + CH₂ Et), 1.83 (dd, 3 H, $J = 6.8, 1.5$ Hz, CH₃), 2.35 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.26 (dd, 1 H, $J = 7.1, 5.4$ Hz, H-6), 6.01 (dq, 1 H, $J = 13.7, 6.7$ Hz, H-2), 6.63 (ddq, 1 H, $J = 13.9, 11.2, 1.6$ Hz, H-3), 6.89 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-4), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 10.1 (CH₃ Et), 13.3 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 18.7 (CH₃), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 25.3 (3 CH₂ SiBu₃), 26.6 (3 CH₂ SiBu₃), 32.0 (CH₂ Et), 70.3 (CH-6), 125.7 (2 CH *p*Tol), 126.7, 129.7 (2 CH *p*Tol), 132.5, 137.0, 141.2 (2 C), 143.5. IR (película): 2958, 2924, 2869, 1645, 1464, 1374, 1194, 1107, 1079, 1051, 1016, 891, 809, 727 cm^{-1} . EM (ES): 485 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 463 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

2.5.5.7. Síntesis de (+)-(6*S*)-(2*E*,4*E*)-[5-(*p*-Tolilsulfonyl)octa-2,4-dien-6-iloxy]tributylsilano, **26**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi dienil sulfóxido **24** (48 mg, 0.1 mmol) en MeOH (2 mL) y de MMPP (96 mg, 0.2 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (7 h) y después de cromatografía en columna (0-10% EtOAc-hexano) se llegó a 57 mg (92%) de **26** como aceite incoloro.

Datos de **26**: $R_f = 0.30$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +23.6$ ($c = 4.5$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.25 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$ SiBu₃), 0.83 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$ SiBu₃), 0.85 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH₃ Et), 1.03-1.26 (m, 12 H, $6 \times \text{CH}_2$ SiBu₃), 1.64 (m, 2 H, CH₂ Et), 1.85 (dd, 3 H, $J = 6.8, 1.5$ Hz, CH₃), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.36 (dd, 1 H, $J = 7.7, 4.3$ Hz, H-6), 6.10 (dq, 1 H, $J = 13.9, 6.7$ Hz, H-2), 6.85 (ddq, 1 H, $J = 13.2, 11.5, 1.6$ Hz, H-3), 7.24 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, H-4), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) 10.5 (CH₃ Et), 13.1 (3 CH₂ SiBu₃), 13.8 (3 CH₃ SiBu₃), 18.9 (CH₃), 21.5 (CH₃ *p*Tol), 25.3 (3 CH₂ SiBu₃), 26.5 (3 CH₂ SiBu₃), 31.9 (CH₂ Et), 71.0 (CH-6), 127.3, 128.2 (2 CH *p*Tol), 129.7 (2 CH *p*Tol + CH), 137.8, 140.0, 141.0, 143.9. IR (película): 2953, 2925, 2872, 2854, 1641, 1464, 1315, 1145, 1087, 1016, 813, 669 cm^{-1} . EM (ES): 501 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos de **ent-26**: $[\alpha]_D^{20} = -23.3$ ($c = 4.8$).

Datos parciales de **27** de la mezcla: $R_f = 0.20$ (50% EtOAc-hexano). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 Et), 1.21 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 1.42 (ddq, 1 H, $J = 14.4, 7.1, 5.1$ Hz, CH_2 Et), 1.84 (m, 2 H, CH_2 Et + OH), 2.43 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.86 (m, 1 H, H-2'), 4.65 (td, 1 H, $J = 4.8, 1.7$ Hz, H-2), 4.83 (m, 1 H, H-5), 6.74 (t, 1 H, $J = 1.6$ Hz, H-3), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 9.3 (CH_3 Et), 18.8 (CH_3), 21.6 (CH_3 *p*Tol), 27.7 (CH_2 Et), 68.8 (CH-2'), 85.2 (CH), 88.7 (CH), 128.0 (2 CH *p*Tol), 130.0 (2 CH *p*Tol), 136.6, 138.8, 145.0, 145.7.

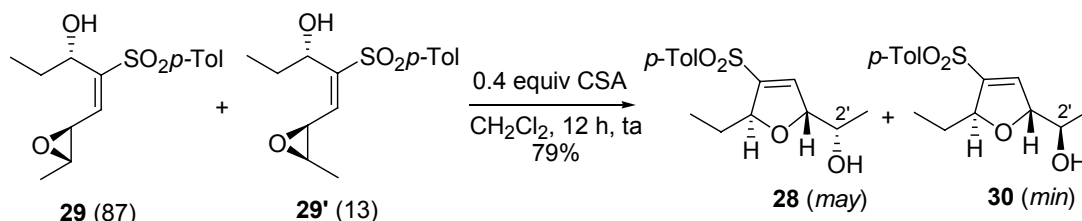
23 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}, 6 \text{ días}, 0^\circ\text{C}]{\begin{matrix} 25\% (R,R)\text{-J.C.} \\ 5.0 \text{ equiv NH}_4\text{OAc} \\ \text{H}_2\text{O}_2 \end{matrix}}$ 29 (87) + 29' (13)

 88%

A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **23** (20 mg, 0.08 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.72 mL), de NH₄OAc (6 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (2.5 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (68 µL), siguiendo el procedimiento general (6 días) con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a 20 mg (88%) de la mezcla inseparable 87:13 de los monoepóxidos **29** y **29'** como aceite incoloro.

Datos parciales de la mezcla **29/29'**: *R_f* = 0.26 (50% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.37 (d, 3 H, *J* = 5.1 Hz, CH₃), 1.59 (sa, 1 H, OH), 1.71-1.81 (m, 2 H, CH₂ Et), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.04 (qd, 1 H, *J* = 5.1, 2.0 Hz, H-2), 3.61 (dd, 1 H, *J* = 8.3, 2.0 Hz, H-3), 4.50 (dt, 1 H, *J* = 9.4, 4.9 Hz, H-6), 6.45 (d, 1 H, *J* = 8.5 Hz, H-4), 6.55 (d, 1 H, *J* = 7.5 Hz, H-4 *min*), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.72 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ 10.5 (CH₃ Et), 17.3 (CH₃), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 30.4 (CH₂ Et), 54.3 (CH-2), 56.8 (CH-3), 70.5 (CH-6), 128.2 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.6, 140.1 (CH-4), 144.7, 148.2.

2.5.5.11. Reacción de ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos 29/29'. Síntesis de (2*R*,2'*R*,5*S*)-1-[5-Etil-4-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidrofuran-2-il]-etanol, **30, y (+)-(2*R*,2'*R*,5*R*)-1-[5-Etil-4-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidrofuran-2-il]-etanol, **28**.**



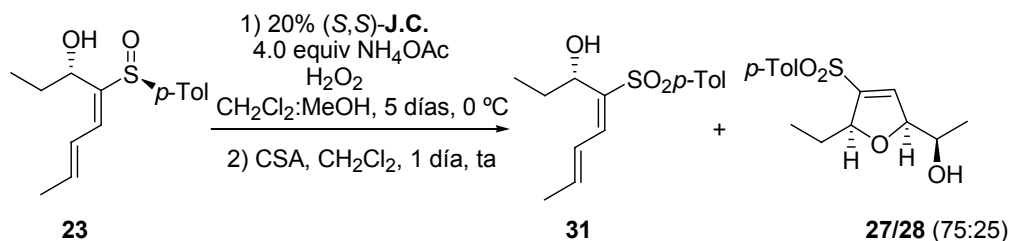
A partir de una disolución a temperatura ambiente de la mezcla de monoepóxidos **29/29'** (20 mg, 0.07 mmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL), y de CSA (7 mg, 0.03 mmol, 0.4 equiv), siguiendo el procedimiento general (12 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) se llegó a 3 mg (13%) del isómero minoritario **30** y a 19 mg (84%) del mayoritario **28** ambos como aceites incoloros.

Datos parciales de **30**: *R_f* = 0.28 (50% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.72 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.31 (d, 3 H, *J* = 6.2 Hz, CH₃), 1.84 (m, 2 H, CH₂ Et), 2.45 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.21 (qd, 1 H, *J* = 8.3, 6.2 Hz, H-2'), 3.96 (m, 1 H, H-2), 4.34 (tdd, 1 H, *J* = 6.6, 3.3, 2.0 Hz, H-5), 6.93 (t, 1 H, *J* = 1.6 Hz, H-3), 7.33 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.74 (d, 2 H, *J* = 8.4 Hz, *p*Tol). **NOE-dif**: H-3 / H-2 (2.8%); H-5 / H-2' (4.0%); H-2 / H-3 (3.1%); H-2 / CH₂ Et (1.7%); H-2 / CH₃ (3.0%); H-2' / H-5 (4.0%); H-2' / H-2 (0.7%); H-2' / CH₃ (4.0%). ¹³C RMN (75 MHz) δ 8.3 (CH₃ Et), 17.9 (CH₃), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 26.1 (CH₂ Et), 69.7 (CH-2'), 73.9 (CH), 74.6 (CH), 128.0 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.9, 141.3, 143.2, 144.6.

Datos de **28**: *R_f* = 0.20 (50% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +96.5 (*c* = 5.70). ¹H RMN (500 MHz) δ 0.84 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.16 (d, 3 H, *J* = 6.6 Hz, CH₃), 1.61 (ddq, 1 H, *J* = 14.4, 7.3, 5.8 Hz, CH₂ Et), 1.81 (ddq, 1 H, *J* = 14.8, 7.3, 3.4 Hz, CH₂ Et), 1.87 (d, 1 H, *J* = 4.6 Hz, OH), 2.43 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.86 (dq, 1 H, *J* = 8.5, 6.5, 4.4 Hz, H-2'), 4.80 (ddd, 1 H, *J* = 5.6,

3.8, 1.5 Hz, H-2), 4.85 (ddd, 1 H, $J = 5.9, 3.4, 1.7$ Hz, H-5), 6.74 (t, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-3), 7.33 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **NOE-dif:** H-3 / H-2 (3.3%); H-3 / CH₃ (2.7%); H-2 / H-2' (3.5%); H-2 / CH₂ Et (1.7%); H-2 / CH₃ (2.9%); H-2' / H-2 (3.7%); H-2' / CH₃ (4.7%). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 8.3 (CH₃ Et), 18.0 (CH₃), 21.7 (CH₃ *p*Tol), 27.6 (CH₂ Et), 69.1 (CH-2'), 85.6 (CH), 89.0 (CH), 127.9 (2 CH *p*Tol), 130.0 (2 CH *p*Tol), 136.4, 138.3, 145.0, 145.2. **IR** (película): 3468, 3084, 2966, 2926, 2872, 1318, 1301, 1289, 1158, 1092, 1065, 815, 667 cm⁻¹. **EM** (ES): 615 [2M+Na]⁺, 319 [M+Na]⁺ (100%).

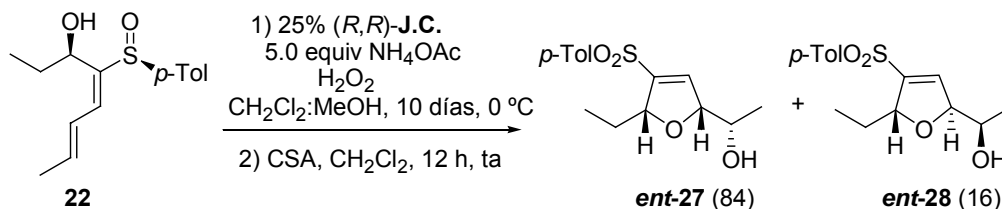
2.5.5.12. Epoxidación de Jacobsen sobre el hidroxi sulfinil dieno **23** y ciclación con CSA.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **23** (30 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (1.0 mL), de NH₄OAc (8.7 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (S,S) de Jacobsen (3.6 mg, 0.006 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (5 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó a 25 mg de mezcla del hidroxi sulfonil dieno **31** y de los monoepóxidos correspondientes tras filtración en columna cromatográfica (30% EtOAc-hexano). Esta mezcla se cicló con CSA (8 mg, 0.03 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.4 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día) y después de purificación mediante cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) se llegó a 4 mg (16%) del hidroxi sulfonil dieno **31** y a 20 mg (64%) de la mezcla 75:25 análoga a la de epoxidación/ciclación con *m*-CPBA/CSA de dihidrofuranos **27/28** como aceite incoloro.

Datos parciales de **31**: $R_f = 0.23$ (30% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.82 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH₃ Et), 1.12-1.25 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.53-1.78 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.88 (dd, 3 H, $J = 6.8, 1.5$ Hz, CH₃), 2.29 (s, 1 H, OH), 2.40 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol) 4.43 (dd, 1 H, $J = 8.7, 4.8$ Hz, H-6), 6.22 (dq, 1 H, $J = 14.4, 6.7$ Hz, H-2), 6.53 (ddq, 1 H, $J = 14.7, 11.0, 1.5$ Hz, H-3), 7.26 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-4), 7.28 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol).

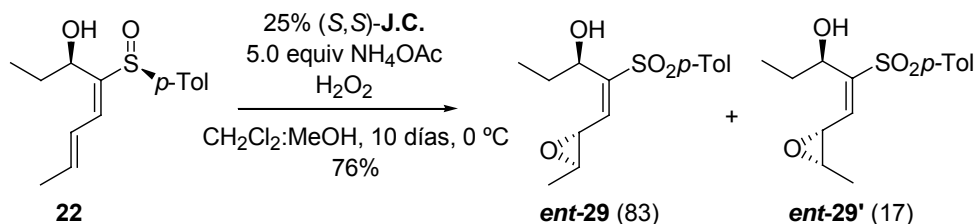
2.5.5.13. Epoxidación de Jacobsen sobre el hidroxi sulfinil dieno **22**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **22** (28 mg, 0.11 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (1.0 mL), de NH₄OAc (8.2 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv), del

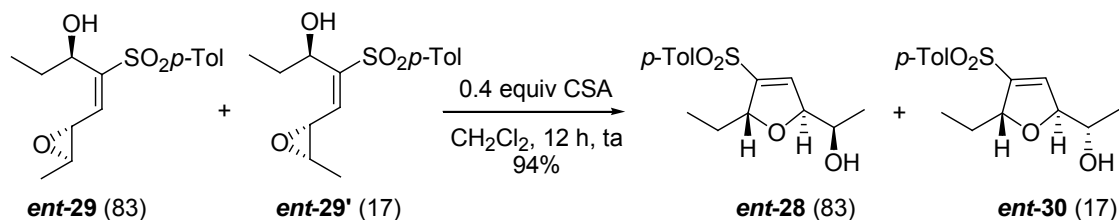
catalizador (*R,R*) de Jacobsen (3.4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (10 días) con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a la mezcla de los monoepóxidos correspondientes tras filtración en columna cromatográfica (30% EtOAc-hexano). Esta mezcla se cicló con CSA (7.4 mg, 0.03 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.4 mL) siguiendo el procedimiento general (12 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) se llegó a 18 mg (55%) de la mezcla 84:16 de los sulfonyl dihidrofuranos **ent-27** y **ent-28** análoga a la de epoxidación/ciclación con *m*-CPBA/CSA.

2.5.5.14. Epoxidación de Jacobsen sobre el hidroxi sulfinil dieno **22**.



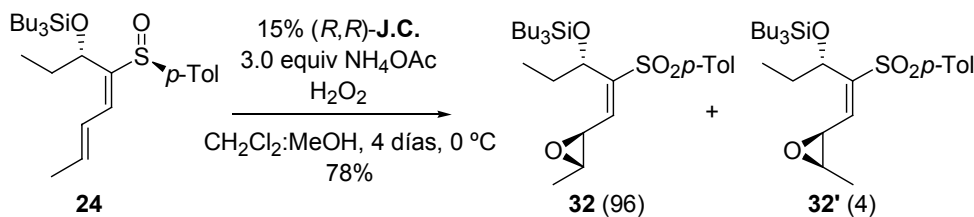
A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **22** (21 mg, 0.08 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.72 mL), de NH₄OAc (6.2 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*S,S*) de Jacobsen (2.5 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (72 µL), siguiendo el procedimiento general (10 días) con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a 18 mg (76%) de la mezcla inseparable 83:17 de los monoepóxidos **ent-29** y **ent-29'** como aceite incoloro.

2.5.5.15. Ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos **ent-29/ent-29'**.



A partir de una disolución a temperatura ambiente de la mezcla de monoepóxidos **ent-29** y **ent-29'** (18 mg, 0.06 mmol) en CH₂Cl₂ (0.3 mL), y de CSA (6 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv), siguiendo el procedimiento general (12 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) se llegó a 17 mg (94%) de la mezcla inseparable 83:17 de los sulfonyl dihidrofuranos **ent-28** y **ent-30** epímeros en la posición 2'.

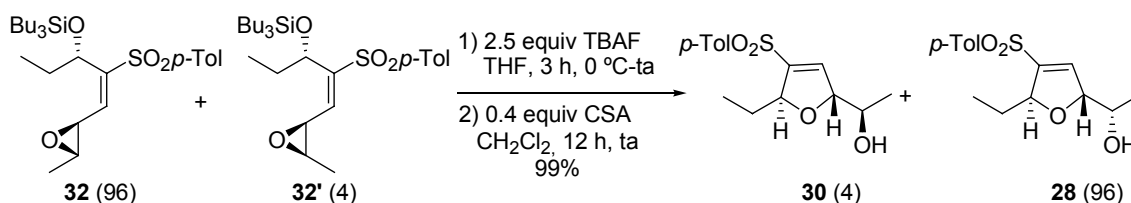
2.5.5.16. Epoxidación de Jacobsen sobre el tributylsililoxi sulfinil dieno **24**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **24** (25 mg, 0.05 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.5 mL), de NH₄OAc (4.2 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (1.7 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (49 µL), siguiendo el procedimiento general (4 días) con dos adiciones más de reactivos, se llegó a 21 mg (78%) de la mezcla inseparable 96:4 de los monoepóxidos **32** y **32'** como aceite incoloro.

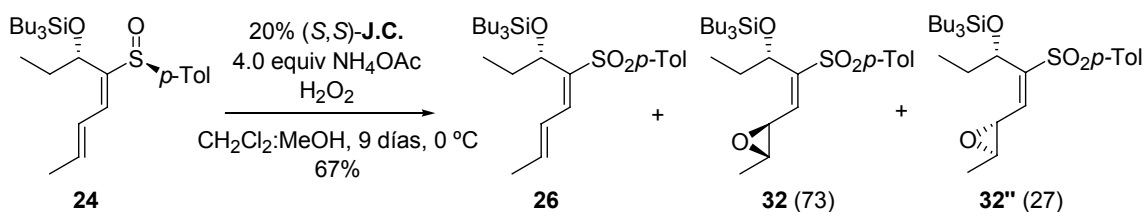
Datos parciales de **32** en la mezcla: $R_f = 0.21$ (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.33 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 0.83 (t, 9 H, *J* = 6.8 Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.06-1.27 (m, 12 H, 6×CH₂ SiBu₃), 1.35 (d, 3 H, *J* = 5.1 Hz, CH₃), 1.49-1.72 (m, 2 H, CH₂ Et), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.99 (qd, 1 H, *J* = 5.1, 2.0 Hz, H-2), 3.91 (dd, 1 H, *J* = 9.1, 2.0 Hz, H-3), 4.43 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 3.7 Hz, H-6), 6.32 (d, 1 H, *J* = 9.1 Hz, H-4), 7.31 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, *p*Tol), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) 10.3 (CH₃ Et), 13.2 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 17.3 (CH₃), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 25.2 (3 CH₂ SiBu₃), 26.5 (3 CH₂ SiBu₃), 31.6 (CH₂ Et), 54.7 (CH-2), 56.5 (CH-3), 70.7 (CH-6), 128.5 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.5, 140.5, 144.6, 149.2. IR (película): 2956, 2926, 2869, 1642, 1595, 1464, 1409, 1374, 1320, 1300, 1172, 1147, 1113, 1088, 1063, 1016, 886, 836, 811, 730, 668 cm⁻¹. EM (ES): 517 [M+Na]⁺ (100%), 495 [M+1]⁺.

2.5.5.17. Reacción de desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos **32/32'**.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **32** y **32'** (17 mg, 0.03 mmol) en THF (0.3 mL), de una disolución 1 M de TBAF (27 mg, 0.09 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (3.2 mg, 0.01 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (15 días) y después de purificación mediante cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) se obtuvieron 1 mg (9%) de **30** y 10 mg (90%) de **28** ambos como aceites incoloros.

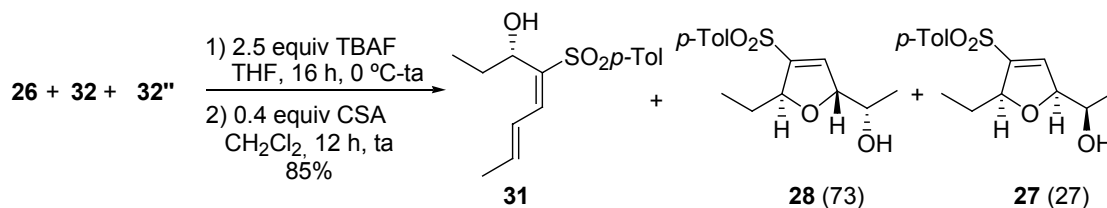
2.5.5.18. Reacción de epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **24**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **24** (26 mg, 0.06 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.6 mL), de NH₄OAc (4.6 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv), del

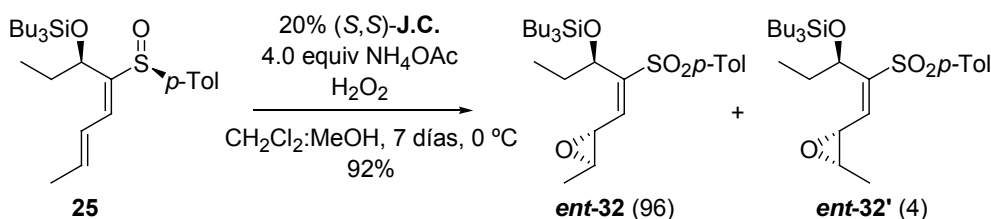
catalizador (S,S) de Jacobsen (2 mg, 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (54 µL), siguiendo el procedimiento general (9 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó a 20 mg (67%) de la mezcla del sililoxi sulfinil dieno **26** y de los monoepóxidos **32** y **32''** (en mezcla 73:27) como aceite incoloro.

2.5.5.19. Reacción de desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de reacción 26/32/32''.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla del sililoxi sulfinil dieno **26** y de los monoepóxidos **32** y **32''** (20 mg, 0.04 mmol) en THF (0.4 mL), de una disolución 1 M de TBAF (32 mg, 0.10 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (3.7 mg, 0.02 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.2 mL), siguiendo el procedimiento general (28 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) se obtuvieron 3 mg (16%) de **31** y 12 mg (69%) de la mezcla 73:27 análoga a la epoxidación/ciclación con *m*-CPBA/CSA de los dihidrofuranos **27** y **28** ambos como aceites incoloros.

2.5.5.20. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno 25.

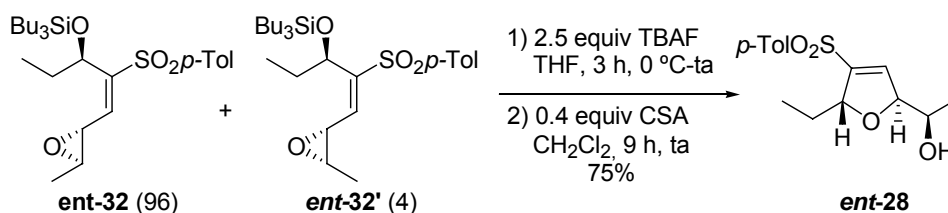


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **25** (121 mg, 0.26 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (2.4 mL), de NH₄OAc (20.2 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (S,S) de Jacobsen (8.3 mg, 0.013 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (0.29 mL), siguiendo el procedimiento general (7 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó a 115 mg (92%) de la mezcla 96:4 de los monoepóxidos **ent-32** y **ent-32'** como aceite incoloro.

Datos parciales de **ent-32** en la mezcla: *R*_f = 0.30 (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.31-0.37 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 0.83 (t, 9 H, *J* = 7.1 Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.08-1.30 (m, 12 H, 6×CH₂ SiBu₃), 1.35 (d, 3 H, *J* = 5.1 Hz, CH₃), 1.50-1.68 (m, 2 H, CH₂ Et), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.99 (qd, 1 H, *J* = 5.1, 2.0 Hz, H-2), 3.91 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 2.0 Hz, H-3), 4.43 (dd, 1 H, *J* = 8.1, 3.7 Hz, H-6), 6.32 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz, H-4), 7.31 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, *p*Tol), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) 10.3 (CH₃ Et), 13.2 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 17.3 (CH₃), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 25.2 (3 CH₂ SiBu₃), 26.5 (3 CH₂

SiBu₃), 31.6 (CH₂ Et), 54.7 (CH-2), 56.5 (CH-3), 70.7 (CH-6), 128.5 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.5, 140.5, 144.6, 149.2. **EM** (ES): 517 [M+Na]⁺, 495 [M+1]⁺ (100%).

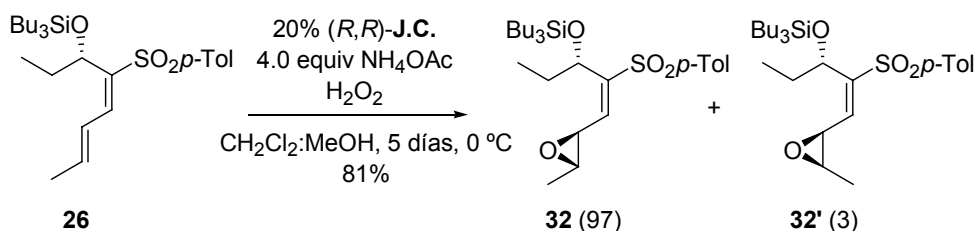
2.5.5.21. Reacción de desililación con TBAF y ciclación con CSA de la mezcla de monoepóxidos, **ent-32/ent-32'**.



A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **ent-32/ent-32'** (115 mg, 0.24 mmol) en THF (2.6 mL), de una disolución 1 M de TBAF (189 mg, 0.60 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (22 mg, 0.1 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.2 mL), siguiendo el procedimiento general (12 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-40% EtOAc-hexano) se obtuvieron 55 mg (75%) de **ent-28** sin que se pudiera aislar nada del isómero minoritario.

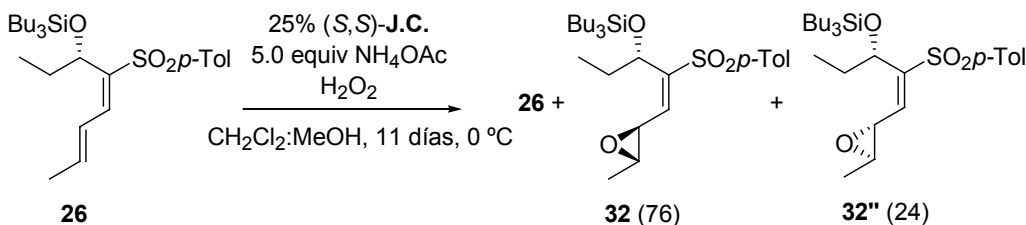
Datos parciales de **ent-28**: $[\alpha]_D^{20} = -89.1$ (*c* = 5.30).

2.5.5.22. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfonyl dieno **26**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfonyl dieno **26** (42 mg, 0.09 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.8 mL), de NH₄OAc (6.8 mg, 0.09 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (2.8 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (80 μL), siguiendo el procedimiento general (5 días) con dos adiciones más de reactivos, se llegó a 35 mg (81%) de la mezcla inseparable 97:3 de los monoepóxidos **32** y **32'** como aceite incoloro.

2.5.5.23. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfonyl dieno **26**.

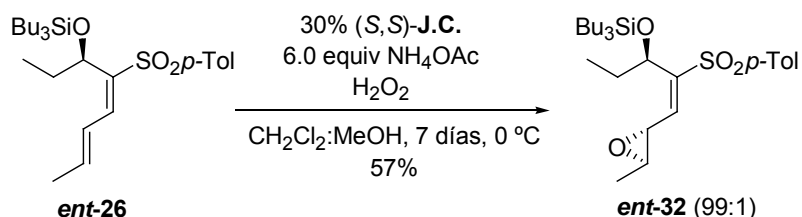


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfonyl dieno **26** (45 mg, 0.094 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.84 mL), de NH₄OAc (7.3 mg, 0.094 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*S,S*) de Jacobsen (3.0 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (84 μL), siguiendo el

procedimiento general (11 días) con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a 37 mg de una mezcla que no pudo separarse del producto de partida y los monoepóxidos **32/32'** (como mezcla 76:24).

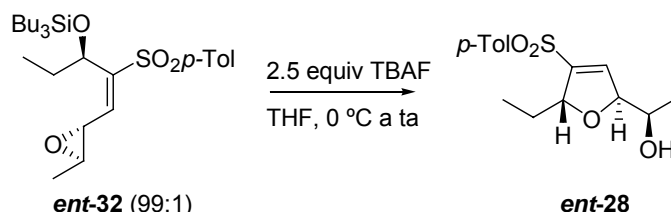
Datos parciales del minoritario de la mezcla **32'**: $R_f = 0.21$ (10% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 2.40 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 4.06 (dd, 1 H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, H-3), 4.36 (dd, 1 H, $J = 7.8, 4.4$ Hz, H-6), 6.41 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz, H-4).

2.5.5.24. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfonyl dieno **ent-26**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfonyl dieno **ent-26** (128 mg, 0.27 mmol) en la mezcla 1:1 de CH_2Cl_2 :MeOH (1.4 mL), de NH_4OAc (21 mg, 0.27 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (S,S) de Jacobsen (8.5 mg, 0.013 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (0.24 mL), siguiendo el procedimiento general (7 días) con cinco adiciones más de reactivos, se llegó a 132 mg (100%) de una mezcla 99:1 de los monoepóxidos **ent-32**.

2.5.5.25. Reacción de desililación/ciclación con TBAF de la mezcla **ent-32**.



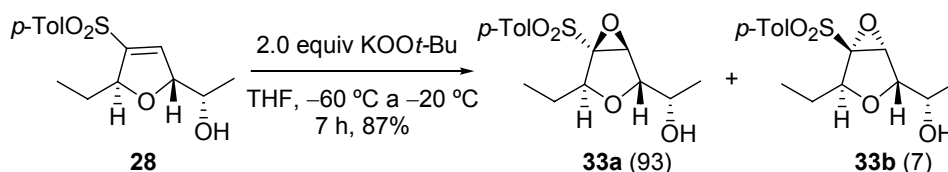
A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **ent-32** (132 mg, 0.27 mmol) en THF (2.7 mL), de una disolución 1 M de TBAF (210 mg, 0.67 mmol, 2.5 equiv) en THF, siguiendo el procedimiento general (24 h) sin utilizar CSA y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-40% EtOAc-hexano) se obtuvieron 67 mg (85%) de **ent-28** sin que se pudiera aislar nada del isómero minoritario.

2.5.5.26. Procedimiento general de epoxidación nucleófila de sulfonyl dihidrofuranos.

Un matraz de dos bocas provisto de un tubo en T para entrada y salida de argón y un tapón de polietileno, se cargó con THF (10 mL/mmol), se enfrió a 0 °C y se añadió KH (2.0 equiv). A continuación se añadió *t*-BuOOH (80% en *t*-BuOO-*t*-Bu, 2.5 equiv) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Seguidamente, la mezcla se enfrió a la temperatura adecuada (entre -60 y 0 °C) y se añadió lentamente una disolución del sustrato de partida en THF (10 mL/mmol) previamente secada sobre tamiz molecular 4 Å. La mezcla se agitó entre -20 y 0 °C hasta que se observó la desaparición del sustrato de partida

por CCF. La reacción se hidrolizó con disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (2 mL/mmol) y se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol). La combinación de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna utilizando los eluyentes adecuados.

2.5.5.27. Reacción de epoxidación nucleófila sobre el sulfonil dihidrofurano **28**.



A partir del sulfonil dihidrofurano **28** (57 mg, 0.19 mmol) en THF (2.0 mL), y de KO^tBu (2.0 equiv en 2.0 mL de THF), siguiendo el procedimiento general (7 h) se obtuvo el sulfonil oxirano **33** como mezcla 97:3 de isómeros. Se purificó por cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) para obtener 52 mg (87%) de **33** como aceite incoloro.

Datos de **33a** y **33b** en la mezcla: $R_f = 0.30$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -23.9$ ($c = 5.0$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_3 Et), 1.00 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH_3 Et *min*), 1.23 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 1.24 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 *min*), 1.34-1.43 (m, 2 H, CH_2 Et), 2.20 (sa, 1 H, OH), 2.44 (s, 3 H, CH_3 *pTol*), 3.80-3.87 (m, 2 H, H-2 + H-2'), 4.05 (s, 1 H, H-3), 4.16 (s, 1 H, H-3 *min*), 4.46 (dd, 1 H, $J = 6.8, 4.7$ Hz, H-5), 7.36 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*), 7.80 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 9.9 (CH_3 Et), 10.2 (CH_3 Et *min*), 19.7 (CH_3), 21.7 (CH_3 *pTol*), 23.3 (CH_2 Et), 24.0 (CH_2 Et *min*), 61.7 (CH *min*), 64.7 (CH), 66.5 (CH *min*), 67.8 (CH), 76.2 (CH), 77.9 (CH), 78.7 (CH *min*), 78.9 (CH *min*), 80.3 (CH), 128.9 (2 C *pTol min*), 129.1 (2 C *pTol*), 129.9 (2 C *pTol*), 130.0 (2 C *pTol min*), 133.6, 146.0. IR (película): 3514, 2972, 2928, 2878, 1596, 1453, 1379, 1328, 1304, 1149, 1087, 1065, 1018, 903, 813 cm^{-1} . EM (ES): 647 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 335 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 313 $[\text{M}+1]^+$.

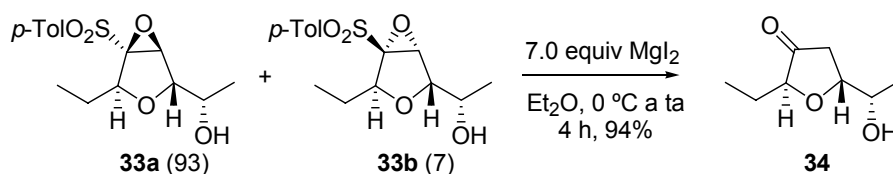
2.5.5.28. Procedimiento general de apertura de sulfonil oxiranos con MgBr_2 y MgI_2 .

En un matraz de dos bocas y fondo redondo provisto de un refrigerante se adicionaron limaduras de Mg (guardadas en estufa durante la noche) en Et_2O anhidro (5 mL/mmol de Mg). A continuación, se añadió 1,2-diiodoetano o 1,2-dibromoetano (1.2 equiv respecto al Mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó (entre 30 min y 1 h) hasta que se observó la desaparición del Mg. Este proceso generó una disolución de MgX_2 aproximadamente 0.2 M en Et_2O que se puede guardar bajo atmósfera de argón durante unos días en nevera.

Sobre una disolución fría ($0\text{ }^\circ\text{C}$) del sulfonil oxirano (secado previamente por azeótropo con ciclohexano anhidro) en Et_2O (5 mL/mmol) anhidro, se añadió la disolución de MgX_2 (3.5-15 equiv) recientemente preparada. Se dejó subir la temperatura de la mezcla hasta temperatura ambiente y se siguió la desaparición del producto de partida por CCF. La reacción se hidrolizó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ con disolución 5% de NaHCO_3 (10 mL/mmol) y disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (10

mL/mmol). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×10 mL/mmol), las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. La mezcla se concentró a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna

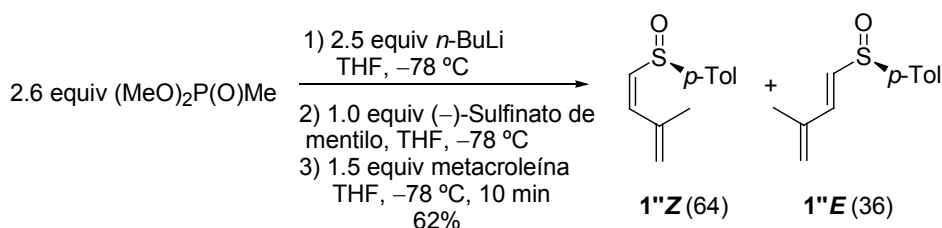
2.5.5.29. Reacción de apertura reductora del oxirano con MgI₂. Síntesis de (-)-(2*S*,5*R*,5'*S*)-2-Etil-5-(1-hidroxietil)dihidrofuran-3-ona, **34**.



A partir de la mezcla de sulfinil oxiranos **33a** y **33b** (42 mg, 0.13 mmol) en Et₂O (0.7 mL) y de MgI₂ (4.6 mL de disolución 0.2 M en Et₂O, 0.94 mmol, 7.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 h), se obtuvo la cetona **34**. La purificación por cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) condujo a 20 mg (94%) de la cetona **34** como aceite incoloro.

Datos de **34**: R_f = 0.25 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -18.7 (c = 1.1). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.96 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH₃ Et), 1.12 (d, 3 H, J = 6.6 Hz, CH₃), 1.54-1.69 (m, 2 H, CH₂ Et), 2.02 (sa, 1 H, OH), 2.34 (dd, 1 H, J = 18.2, 7.0 Hz, H-4), 2.60 (dd, 1 H, J = 18.2, 8.2 Hz, H-4), 3.96 (dd, 1 H, J = 7.6, 5.1 Hz, H-2), 4.08 (qd, 1 H, J = 6.4, 3.1 Hz, H-5'), 4.21 (ddd, 1 H, J = 10.0, 7.1, 3.0 Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ 9.6 (CH₃ Et), 18.2 (CH₃), 24.4 (CH₂ Et), 35.7 (CH₂-4), 68.0 (CH), 79.2 (CH), 81.5 (CH), 215.8 (CO). IR (película): 3449, 2972, 2934, 2878, 1755, 1460, 1379, 1186, 1069 cm⁻¹. EM (ES): 181 [M+Na]⁺ (100%), 159 [M+1]⁺.

2.5.5.30. Síntesis de (*R*)-(1*Z*)-3-Metil-1-(*p*-tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, 1''*Z*, y (*R*)-(1*E*)-3-Metil-1-(*p*-tolilsulfinil)buta-1,3-dieno, 1''*E*.



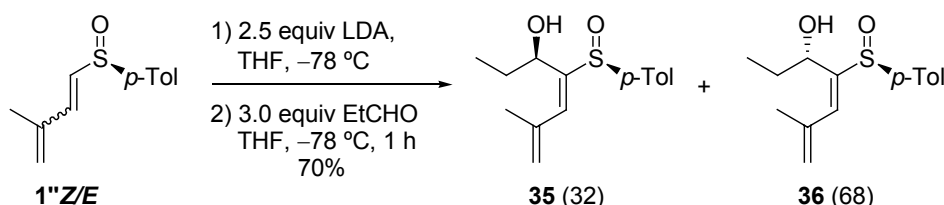
A partir de metil fosfonato de dimetilo (0.44 mL, 3.98 mmol, 2.6 equiv), *n*-BuLi (2.38 mL, 1.40 M, 3.82 mmol, 2.5 equiv), (-)-sulfinato de mentilo (452 mg, 1.53 mmol, 1.0 equiv) y de metacroleína (0.19 mL, 2.29 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general descrito, se obtuvo la mezcla 64:36 de los correspondientes sulfinil dienos **1''Z** y **1''E**. La purificación cromatográfica (5-30% EtOAc-hexano) condujo a 126 mg (0.61 mmol, 40%) del isómero *Z* y a 70 mg (0.22 mmol, 22%) del isómero *E*, ambos como aceites amarillos.

Datos de **1''Z**: R_f = 0.11 (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (200 MHz) δ 2.12 (s, 3 H, Me), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 5.24 (s, 1 H, H-4), 5.29 (s, 1 H, H-4), 6.15 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, H-1),

6.54 (dd, 1 H, $J = 10.6, 0.8$ Hz, H-2), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol).

Datos de **1''E**: $R_f = 0.18$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (200 MHz) δ 1.80 (s, 3 H, Me), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 5.25 (s, 1 H, H-4), 5.30 (s, 1 H, H-4), 6.26 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, H-1), 7.03 (d, 1 H, $J = 15.4$ Hz, H-2), 7.29 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, *p*Tol), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol).

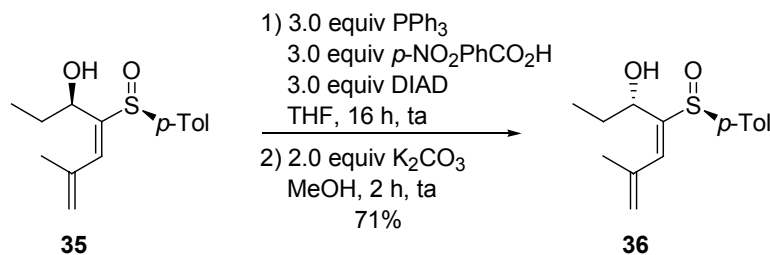
2.5.5.31. Síntesis de (+)-(5*R*,*S*₅)-(3*E*)-2-Metil-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-1,3-dien-5-ol, **35, y (+)-(5*S*,*S*₅)-(3*E*)-2-Metil-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-1,3-dien-5-ol, **36**.**



A partir de *i*-Pr₂NH (1.02 mL, 740 mg, 7.32 mmol), en 10 mL de THF y *n*-BuLi (1.6 M, 4.4 mL, 7.04 mmol) y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1''Z/E** (580 mg, 2.81 mmol) en 16 mL de THF y de propionaldehído (0.61 mL, 490 mg, 8.45 mmol), según el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 32:68 de los hidroxi vinil sulfóxidos **35** y **36**, que se purificó mediante cromatografía en columna (0-20% EtOAc-CH₂Cl₂), proporcionando 135 mg (22%) de **35**, y 286 mg (48%) de **36**, ambos como aceites incoloros.

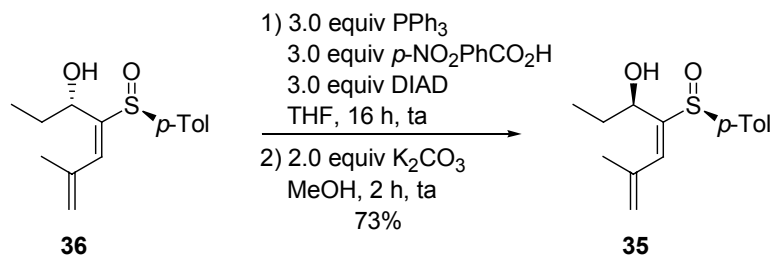
Datos de **35**: $R_f = 0.43$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +94.8$ ($c = 6.8$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH₃ Et), 1.51-1.79 (m, 2 H, CH₂ Et), 1.91 (s, 3 H, CH₃), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.47 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, OH), 4.73 (td, 1 H, $J = 9.3, 5.1$ Hz, H-5), 5.05 (s, 1 H, H-1), 5.16 (t, 1 H, $J = 1.7$ Hz, H-1), 6.85 (s, 1 H, H-3), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 10.3 (CH₃ Et), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 22.7 (CH₃), 30.0 (CH₂ Et), 71.7 (CH-5), 119.7 (CH₂-1), 125.4 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 134.2 (CH-3), 139.2, 141.5, 146.5. IR (película): 3351, 3075, 2965, 2869, 1596, 1493, 1455, 1396, 1377, 1331, 1305, 1179, 1113, 1079, 1013, 976, 903, 809, 754, 703 cm⁻¹. EM (ES): 551 [2M+Na]⁺, 287 [M+Na]⁺, 265 [M+1]⁺ (100%).

Datos de **36**: $R_f = 0.23$ (20% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +76.8$ ($c = 1.18$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.72 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃ Et), 1.16-1.22 (m, 2 H, CH₂ Et), 1.86 (s, 3 H, CH₃), 2.32 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.90 (sa, 1 H, OH), 4.68 (dd, 1 H, $J = 8.5, 4.9$ Hz, H-5), 5.02 (s, 1 H, H-1), 5.11 (t, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-1), 6.63 (s, 1 H, H-3), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.51 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 10.5 (CH₃ Et), 21.3 (CH₃ *p*Tol), 22.6 (CH₃), 30.2 (CH₂ Et), 71.2 (CH-5), 119.5 (CH₂-1), 126.1 (2 CH *p*Tol), 129.7 (2 CH *p*Tol), 131.9 (CH-3), 139.3, 140.5, 141.7, 148.0. IR (película): 3351, 2966, 2925, 2869, 1630, 1596, 1493, 1455, 1399, 1375, 1331, 1244, 1179, 1113, 1083, 1026, 1013, 976, 900, 810, 755 cm⁻¹. EM (ES): 551 [2M+Na]⁺, 287 [M+Na]⁺, 265 [M+1]⁺ (100%).

2.5.5.32. Reacción de Mitsunobu sobre el alcohol 35.

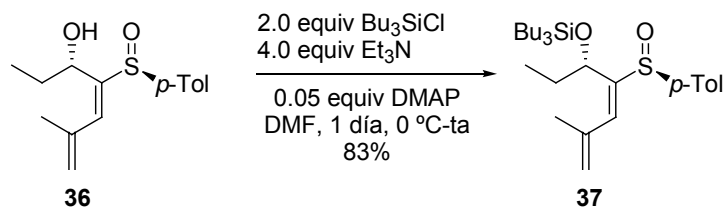
A partir del alcohol **35** (45 mg, 0.17 mmol) en THF (1.7 mL), de PPh₃ (134 mg, 0.51 mmol, 3.0 equiv), de *p*-NO₂PhCO₂H (85.4 mg, 0.51 mmol, 3.0 equiv) y de DIAD (0.1 mL, 103 mg, 0.51 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h, ta) se obtuvo el correspondiente *p*-nitrobenzoato impuro.

La metanolisis del *p*-nitrobenzoato en MeOH (0.68 mL) con K₂CO₃ (47.1 mg, 0.34 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h, ta). La purificación por cromatografía en columna condujo a 32 mg (71%, 2 pasos) del alcohol de inversión **36** como aceite incoloro.

2.5.5.33. Reacción de Mitsunobu sobre el alcohol 36.

A partir del alcohol **36** (37 mg, 0.14 mmol) en THF (1.4 mL), de PPh₃ (110 mg, 0.42 mmol, 3.0 equiv), de *p*-NO₂PhCO₂H (70 mg, 0.42 mmol, 3.0 equiv) y de DIAD (81 µL, 85 mg, 0.42 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (16 h, ta) se obtuvo el correspondiente *p*-nitrobenzoato impuro.

La metanolisis del *p*-nitrobenzoato en MeOH (0.70 mL) con K₂CO₃ (39 mg, 0.28 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h, ta). La purificación por cromatografía en columna condujo a 30 mg (73%, 2 pasos) del alcohol de inversión **35** como aceite incoloro.

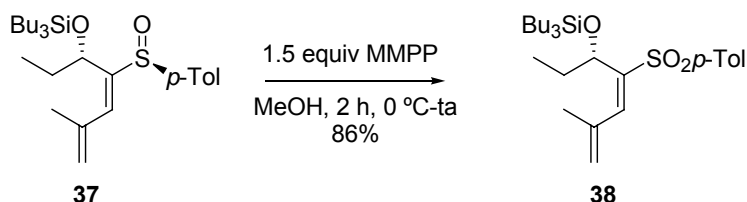
2.5.5.34. Síntesis de (+)-(5*S*,*S*₅)-(3*E*)-[2-Metil-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-1,3-dien-5-iloxi]tributilsilano, 37.

A partir de una disolución fría (0 °C) del del hidroxi sulfinil dieno **36** (108 mg, 0.41 mmol) en DMF (3.3 mL), de Et₃N (0.23 mL, 169 mg, 1.67 mmol, 4.0 equiv), de DMAP (2.7 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv) y de Bu₃SiCl (0.22 mL, 196 mg, 0.83 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el

procedimiento general (1 día), se llegó después de purificación mediante cromatografía en columna (0-30% EtOAc-hexano) a 162 mg (83%) de **37** como aceite incoloro.

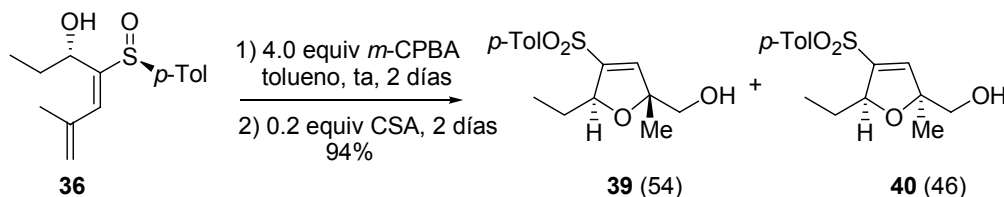
Datos de **37**: $R_f = 0.21$ (10% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +66.2$ ($c = 12.5$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.57-0.66 (m, 9 H, 3×CH₂ SiBu₃ + CH₃ Et), 0.87 (t, 9 H, $J = 7.1$ Hz, 3×CH₃ SiBu₃), 1.27-1.34 (m, 14 H, 6×CH₂ SiBu₃ + CH₂ Et), 1.93 (s, 3 H, CH₃), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.79 (m, 1 H, H-5), 4.93 (d, 1 H, $J = 0.7$ Hz, H-1), 5.15 (ta, 1 H, $J = 1.6$ Hz, H-1), 6.76 (s, 1 H, H-3), 7.21 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 10.8 (CH₃ Et), 13.5, (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 21.5 (CH₃ *p*Tol), 23.1 (CH₃), 25.4 (3 CH₂ SiBu₃), 26.6 (3 CH₂ SiBu₃), 31.1 (CH₂ Et), 72.3 (CH-5), 118.6 (CH₂-1), 126.9 (2 CH *p*Tol), 128.4 (CH-3), 129.5 (2 CH *p*Tol), 139.5, 141.5, 141.8, 149.3. **IR** (película): 3075, 2956, 2925, 2863, 1596, 1493, 1464, 1409, 1399, 1377, 1298, 1196, 1172, 1104, 1084, 1053, 1016, 964, 889, 809, 789, 758, 723 cm⁻¹. **EM** (ES): 947 [2M+Na]⁺, 485 [M+Na]⁺, 463 [M+1]⁺ (100%).

2.5.5.35. Reacción de oxidación con MMPP del sililoxi sulfinil dieno **37**. Síntesis de (-)-(5*S*)-(3*E*)-[2-Metil-4-(*p*-tolilsulfonyl)hepta-1,3-dien-5-iloxi]tributylsilano, **38**.

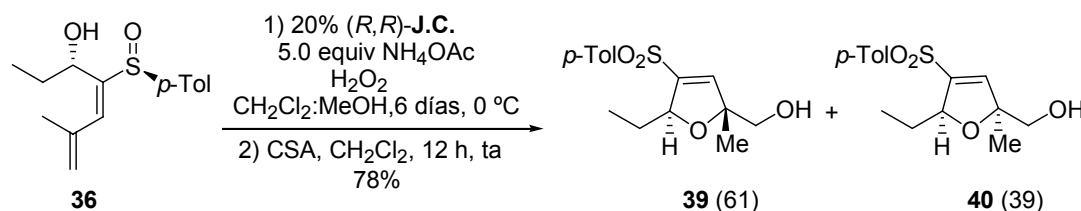


A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi dienil sulfóxido **37** (46 mg, 0.1 mmol) en MeOH (2 mL) y de MMPP (92 mg, 0.15 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) y después de cromatografía en columna (10-15% EtOAc-hexano) se llegó a 41 mg (86%) de **38** como aceite incoloro.

Datos de **38**: $R_f = 0.27$ (15% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -50.1$ ($c = 3.70$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.21-0.26 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 0.82 (t, 12 H, $J = 7.1$ Hz, 3×CH₃ SiBu₃ + CH₃ Et), 0.99-1.09 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 1.13-1.23 (m, 6 H, 3×CH₂ SiBu₃), 1.82 (quint, 2 H, $J = 7.4$ Hz, CH₂ Et), 1.94 (s, 3 H, CH₃), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.64 (t, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-5), 5.15 (s, 1 H, H-1), 5.24 (s, 1 H, H-1), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.34 (s, 1 H, H-3), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 10.9 (CH₃ Et), 13.3 (3 CH₂ SiBu₃), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 21.5 (CH₃ *p*Tol), 22.9 (CH₃), 25.2 (3 CH₂ SiBu₃), 26.6 (3 CH₂ SiBu₃), 30.5 (CH₂ Et), 70.6 (CH-5), 121.2, 128.5 (2 CH *p*Tol), 129.4 (2 CH *p*Tol), 139.0, 141.6, 143.6, 143.7. **IR** (película): 2957, 2925, 2872, 1464, 1375, 1316, 1151, 1087, 1015, 887, 810 cm⁻¹. **EM** (ES): 979 [2M+Na]⁺, 677 (100%), 501 [M+Na]⁺.

2.5.5.36. Reacción de epoxidación con *m*-CPBA y ciclación con CSA del alcohol **36**.

A partir del hidroxi sulfinil dieno **36** (36 mg, 0.14 mmol), de *m*-CPBA (134 mg, 0.54 mmol, 4.0 equiv) y de CSA (6.3 mg, 0.03 mmol, 0.2 equiv) en tolueno (1.4 mL) según el procedimiento general (4 días) se obtuvo la mezcla (54:46) de sulfonil dihidrofuranos **39/40** que se purificó mediante cromatografía en columna (0-50% EtOAc-hexano), proporcionando 39 mg (94%) de la mezcla inseparable 54:46 de diastereoisómeros 2,5-*cis* y 2,5-*trans* **39** y **40** como aceite incoloro.

2.5.5.37. Reacción de epoxidación de Jacobsen sobre el alcohol **36** y ciclación con CSA.

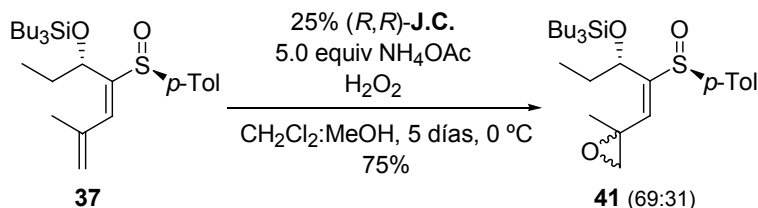
A partir de una disolución fría (0 °C) del hidroxi sulfinil dieno **36** (50 mg, 0.19 mmol) en la mezcla 1:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{:MeOH}$ (1.7 mL), de NH_4OAc (14.6 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (6 mg, 0.009 mmol, 0.05 equiv) y de H_2O_2 (0.17 mL), siguiendo el procedimiento general (6 días) con tres adiciones más de reactivos, se llegó a la mezcla 61:39 de los monoepóxidos correspondientes tras filtración en columna cromatográfica (50% EtOAc-hexano). Esta mezcla se cicló con CSA (17 mg, 0.07 mmol, 0.4 equiv) en CH_2Cl_2 (0.7 mL) siguiendo el procedimiento general (12 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (30-50% EtOAc-hexano) se llegó a 27 mg (78%, 2 pasos) de la mezcla 61:39 de sulfonil dihidrofuranos **39** y **40**. En una repurificación de la mezcla pudieron aislarse 10 mg puros del sulfonil dihidrofurano minoritario de la mezcla **40** para su completa caracterización.

Datos parciales de **39** de la mezcla: $R_f = 0.28$ (50% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz, CH_3 Et), 1.31 (s, 3 H, CH_3), 1.58 (dq, 1 H, $J = 14.4, 7.4$ Hz, CH_2 Et), 1.82 (dq, 1 H, $J = 14.4, 7.4, 3.1$ Hz, CH_2 Et), 2.42 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.52 (sa, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.81 (ddd, 1 H, $J = 6.7, 3.3, 2.0$ Hz, H-5), 6.57 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz, H-3), 7.32 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz, *p*Tol), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol).

Datos de **40**: $R_f = 0.28$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -13.1$ ($c = 0.90$). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz) δ 0.84 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH_3 Et), 1.25 (s, 3 H, CH_3), 1.41 (dq, 1 H, $J = 14.3, 7.6$ Hz, CH_2 Et), 1.60 (sa, 1 H, OH), 1.82 (dq, 1 H, $J = 14.5, 7.5, 3.1$ Hz, CH_2 Et), 2.43 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.54 (sa, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.87 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 3.0, 2.1$ Hz, H-5), 6.58 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz, H-3),

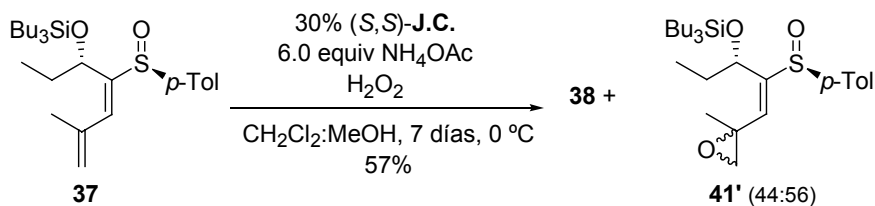
7.33 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, *p*Tol), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz, *p*Tol). **NOE-dif**: CH₂-OH / H-3 (1.1%); CH₂-OH / CH₂ Et (1.9%); CH₂-OH / CH₃ (2.5%); H-5 / CH₂ Et (1.9%); H-5 / CH₃ (0.5%); H-5 / CH₃ Et (0.8%); CH₃ / CH₂-OH (1.4%); CH₃ / H-5 (0.6%); CH₃ / H-3 (0.2%). **¹³C RMN (100 MHz)** δ 9.4 (CH₃ Et), 21.6 (CH₃), 21.7 (CH₃ *p*Tol), 27.7 (CH₂ Et), 67.7 (CH₂-OH), 84.2 (CH-5), 89.6 (C-2), 127.9 (2 C *p*Tol), 130.0 (2 C *p*Tol), 136.6, 143.2, 144.4, 145.9. **IR** (película): 3468, 2972, 2929, 2872, 1627, 1597, 1455, 1316, 1301, 1153, 1088, 1055, 983, 816, 758, 707 cm⁻¹. **EM** (ES): 615 [2M+Na]⁺, 319 [M+Na]⁺ (100%).

2.5.5.38. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **37**.



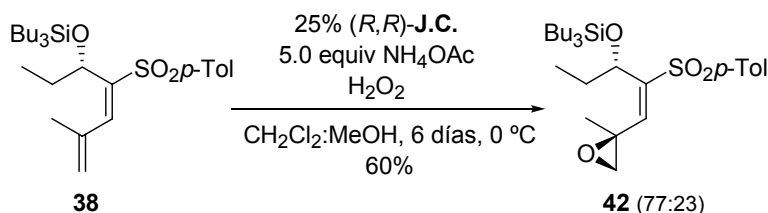
A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **37** (40 mg, 0.087 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.78 mL), de NH₄OAc (6.7 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (*R,R*) de Jacobsen (2.7 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (78 μ L), siguiendo el procedimiento general (5 días) con cuatro adiciones más de reactivos, se llegó a 31 mg (75%) de la mezcla inseparable 69:31 de los monoepóxidos **41** como aceite incoloro.

Datos de **41**: $R_f = 0.28$ (30% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.57-0.66 (m, 6 H, 3 \times CH₂ SiBu₃), 0.85-0.91 (m, 12 H, 3 \times CH₃ SiBu₃ + CH₃ Et), 1.23-1.35 (m, 14 H, 6 \times CH₂ SiBu₃ + CH₂ Et), 1.48 (s, 3 H, CH₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃ *min*), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol *min*), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.57 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz, H-1 *min*), 2.71 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz, H-1 *min*), 2.73 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-1), 2.80 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz, H-1), 4.94 (dd, 1 H, $J = 9.6, 2.0$ Hz, H-5 *min*), 5.04-5.08 (m, 1 H, H-5), 6.47 (s, 1 H, H-3 *min*), 6.48 (s, 1 H, H-3), 7.19 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol *min*), 7.21 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol *min*), 7.53 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 10.5 (CH₃ Et), 11.2 (CH₃ Et *min*), 13.5 (3 CH₂ SiBu₃), 13.6 (*min*), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 21.5 (CH₃ *p*Tol), 22.3 (CH₃ *min*), 22.6 (CH₃), 25.4 (3 CH₂ SiBu₃), 25.45 (*min*), 26.7 (3 CH₂ SiBu₃), 31.2 (CH₂ Et *min*), 31.4 (CH₂ Et), 53.3 (CH₂-1 *min*), 55.8 (CH₂-1), 56.2 (C-2 *min*), 56.7 (C-2), 71.6 (CH-5), 72.5 (CH-5 *min*), 125.1, 125.6 (*min*), 126.7 (2 CH *p*Tol), 126.8 (*min*), 129.4 (2 CH *p*Tol), 129.5 (*min*), 140.9 (*min*), 141.2, 141.7, 150.4, 151.3 (*min*). **IR** (película): 3396, 2958, 2924, 2872, 1490, 1464, 1376, 1338, 1192, 1102, 1080, 1052, 999, 888, 809 cm⁻¹. **EM** (ES): 979 [2M+Na]⁺, 479 [M+1]⁺.

2.5.5.39. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfinil dieno **37**.

A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfinil dieno **37** (39 mg, 0.084 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.76 mL), de NH₄OAc (6.5 mg, 0.084 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (S,S) de Jacobsen (2.7 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (76 µL), siguiendo el procedimiento general (7 días) con cinco adiciones más de reactivos, se llegó a una mezcla del producto de partida sin reaccionar 12 mg (31%) y a 23 mg (57%) de la mezcla inseparable **41'** 44:56 de los monoepóxidos como aceite incoloro.

Datos de **41'**: R_f = 0.28 (30% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.60-0.65 (m, 9 H, 3×CH₂ SiBu₃ + CH₃ Et), 0.85-0.90 (m, 9 H, 3×CH₃ SiBu₃), 1.29-1.36 (m, 14 H, 6×CH₂ SiBu₃ + CH₂ Et), 1.48 (s, 3 H, CH₃ *min*), 1.50 (s, 3 H, CH₃), 2.36 (s, 3 H, CH₃ *pTol*), 2.37 (s, 3 H, CH₃ *pTol min*), 2.57 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz, H-1 *min*), 2.71 (d, 1 H, *J* = 5.4 Hz, H-1 *min*), 2.73 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz, H-1), 2.81 (d, 1 H, *J* = 5.6 Hz, H-1), 4.94 (dd, 1 H, *J* = 9.5, 1.7 Hz, H-5), 5.04-5.08 (m, 1 H, H-5 *min*), 6.47 (s, 2 H, H-3 + H-3 *min*), 7.19 (d, 2 H, *J* = 7.8 Hz, *pTol*), 7.21 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *pTol min*), 7.48 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *pTol*), 7.53 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *pTol min*). ¹³C RMN (75 MHz) δ 10.5 (CH₃ Et *min*), 11.3 (CH₃ Et), 13.5 (3 CH₂ SiBu₃), 13.6 (3 CH₂ SiBu₃ *min*), 13.8 (3 CH₃ SiBu₃), 21.5 (CH₃ *pTol*), 22.3 (CH₃), 22.6 (CH₃ *min*), 25.4 (3 CH₂ SiBu₃ *min*), 25.5 (3 CH₂ SiBu₃), 26.7 (3 CH₂ SiBu₃), 31.2 (CH₂ Et), 31.4 (CH₂ Et *min*), 53.3 (CH₂-1), 55.8 (CH₂-1 *min*), 56.2 (C-2), 56.7 (C-2 *min*), 71.6 (CH-5 *min*), 72.5 (CH-5), 125.1 (*min*), 125.6, 126.7 (2 CH *pTol min*), 126.8 (2 CH *pTol*), 129.4 (2 CH *pTol min*), 129.5 (2 CH *pTol*), 141.0 (*min*), 141.2, 141.7 (*min*), 141.9, 150.4 (*min*), 151.3. IR (película): 3396, 2958, 2924, 2872, 1490, 1464, 1407, 1378, 1338, 1298, 1197, 1102, 1081, 1052, 999, 888, 838, 809, 719 cm⁻¹. EM (ES): 979 [2M+Na]⁺, 677 (100%), 501 [M+Na]⁺, 479 [M+1]⁺.

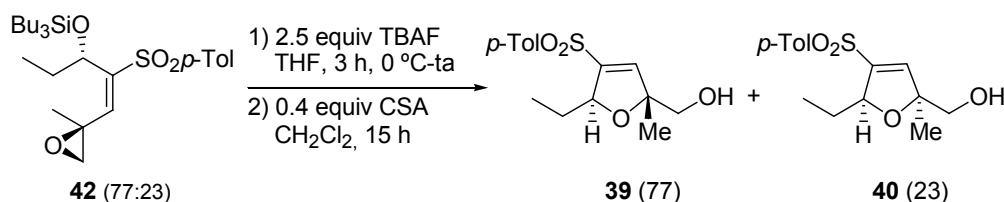
2.5.5.40. Epoxidación de Jacobsen sobre el sililoxi sulfonil dieno **38**.

A partir de una disolución fría (0 °C) del sililoxi sulfonil dieno **38** (37 mg, 0.077 mmol) en la mezcla 1:1 de CH₂Cl₂:MeOH (0.70 mL), de NH₄OAc (6.0 mg, 0.077 mmol, 1.0 equiv), del catalizador (R,R) de Jacobsen (2.5 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv) y de H₂O₂ (70 µL), siguiendo el procedimiento general (6 días) con cuatro adiciones más de reactivos, y tras purificación en

columna (0-20% EtOAc-hexano) se llegó a 23 mg (60%) de la mezcla 77:23 de monoepóxidos **42**.

Datos de **42**: R_f = 0.23 (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.24-0.32 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$ SiBu₃), 0.79 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH₃ Et), 0.82 (t, 9 H, J = 7.3 Hz, $3\times\text{CH}_3$ SiBu₃), 0.85 (t, 3 H, J = 7.6 Hz, $3\times\text{CH}_3$ SiBu₃ *min*), 0.98-1.11 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$ SiBu₃), 1.15-1.27 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$ SiBu₃), 1.50 (s, 3 H, CH₃ *min*), 1.53 (s, 3 H, CH₃), 1.73 (m, 1 H, CH₂ Et), 1.91 (m, 1 H, CH₂ Et), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *pTol*), 2.76 (d, 1 H, J = 5.1 Hz, H-1), 2.80 (d, 1 H, J = 5.6 Hz, H-1), 4.90 (m, 1 H, H-5), 7.06 (s, 1 H, H-3), 7.09 (s, 1 H, H-3 *min*), 7.24 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, *pTol*), 7.69 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *pTol*). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 10.7 (CH₃ Et *min*), 10.74 (CH₃ Et), 13.2 (3 CH₂ SiBu₃), 13.3 (3 CH₂ SiBu₃ *min*), 13.7 (3 CH₃ SiBu₃), 21.5 (CH₃ *pTol*), 22.1 (CH₃ *pTol min*), 22.4 (CH₃), 25.2 (3 CH₂ SiBu₃), 25.3 (3 CH₂ SiBu₃ *min*), 26.6 (3 CH₂ SiBu₃), 30.2 (CH₂ Et *min*), 30.7 (CH₂ Et), 54.2 (CH₂-1 *min*), 55.2 (CH₂-1), 55.4 (C-2), 70.3 (CH-5), 128.6 (2 CH *pTol*), 128.61 (2 CH *pTol min*), 129.3 (2 CH *pTol min*), 129.4 (2 CH *pTol*), 139.3, 139.5, 143.7 (*min*), 143.8, 145.8. IR (película): 2957, 2925, 2872, 1464, 1375, 1315, 1301, 1154, 1079, 1043, 888, 810, 717 cm⁻¹. EM (ES): 1011 [2M+Na]⁺, 693 (100%), 517 [M+Na]⁺, 495 [M+1]⁺.

2.5.5.41. Desililación y ciclación de la mezcla de monoepóxidos **42**.



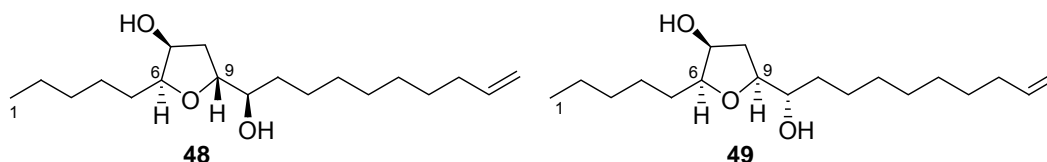
A partir de una disolución fría (0 °C) de la mezcla de monoepóxidos **42** (21 mg, 0.04 mmol) en THF (0.4 mL), de una disolución 1 M de TBAF (32 mg, 0.10 mmol, 2.5 equiv) en THF, y de CSA (4 mg, 0.013 mmol, 0.4 equiv) en CH₂Cl₂ (0.2 mL), siguiendo el procedimiento general (18 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (10-50% EtOAc-hexano) se llegó a 12 mg (89%) de la mezcla 77:23 de los sulfonil dihidrofuranos **39** y **40**.

APLICACIONES SINTÉTICAS:
TETRAHIDROFURANOS FUNCIONALIZADOS

3.1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

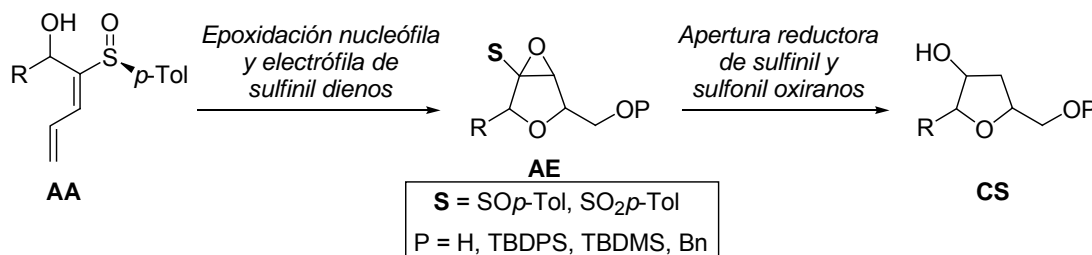
Los productos naturales (6*S*,7*S*,9*R*,10*R*)-6,9-epoxinadec-18-en-7,10-diol **48**,¹⁷⁰ y (6*S*,7*S*,9*S*,10*S*)-6,9-epoxinadec-18-en-7,10-diol, **49**,¹⁷¹ son epoxi lípidos aislados del alga marrón *Notheia anomala* de la familia *Notheiaceae*, que se encuentra a lo largo de las costas del sur de Australia. Ambos compuestos son potentes inhibidores selectivos del desarrollo de larvas de parásitos nematodos.

Esquema 3.1.1



Estos compuestos despertaron nuestro interés como posibles objetivos sintéticos debido a los resultados obtenidos en el grupo en la síntesis de tetrahidrofuranos altamente funcionalizados y de aproximaciones sintéticas a epoxi lípidos de origen marino. A partir de hidroxi sulfinil dienos, **AA**, por epoxidaciones electrófilas y nucleófilas se puede acceder a sulfinil y sulfonil oxiranos **AE**, cuyas aperturas reductoras conducen a los hidroxi tetrahidrofuranos **CS** (Esquema 3.1.2).

Esquema 3.1.2



Los resultados obtenidos en los distintos estudios de epoxidación llevados a cabo en el grupo de trabajo, sobre hidroxi y sililoxi sulfinil dienos, nos permitirían mediante la elección de uno u otro método acceder de forma selectiva a tetrahidrofuranos 2,5-*cis* o 2,5-*trans* disustituídos. Mediante epoxidación con *m*-CPBA y ciclación con CSA podemos obtener aunque con baja selectividad tetrahidrofuranos 2,5-*cis* (como el que constituye el producto natural **49**). Adicionalmente, la epoxidación de Jacobsen de sililoxi sulfinil dienos estudiada en la presente tesis doctoral nos permite sintetizar selectivamente tetrahidrofuranos 2,5-*trans* (como el que constituye el producto natural **48**). En el presente capítulo se describirán las síntesis formales de los dos productos naturales **48** y **49**, empleando reacciones de interés para el grupo de trabajo.

¹⁷⁰ Warren, R. G.; Wells, R. J.; Blount, J. F. *Aust. J. Chem.* **1980**, 33, 891-898.

¹⁷¹ Capon, R. J.; Barrow, R. A.; Rochfort, S.; Jobling, M.; Skene, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2227-2242.

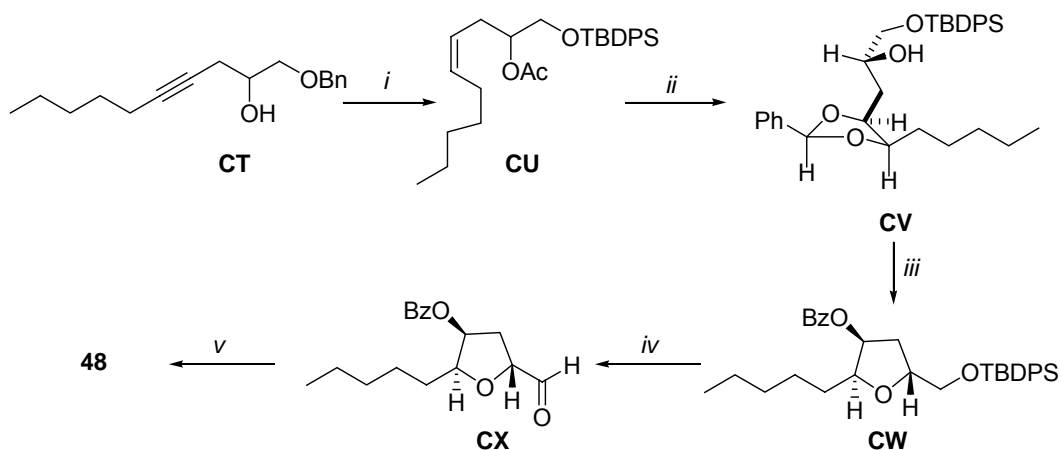
3.2. ANTECEDENTES.

Los productos naturales **48** y **49** han despertado el interés de los químicos sintéticos desde que se produjo su aislamiento y caracterización. Existen hasta la fecha siete síntesis totales y una formal del producto natural **48**,¹⁷² y cuatro síntesis totales de **49**.¹⁷³

- Williams y col., 1984

La primera síntesis total de **48** fue llevada a cabo por el grupo de D. R. Williams en 1984.^{172a} Partiendo del alquino **CT**, llegaron en cuatro pasos al intermedio **CU**, que transformaron en tres etapas en el 1,3-dioxolano **CV**. Este intermedio es el precursor del tetrahidrofurano **CW**, al cual accedieron sometiendo a **CV** a las condiciones de oxidación con NBS de 1,3-dioxolanos. Esta reacción genera un carbocatión intermedio muy estabilizado que sufre ataque nucleófilo intramolecular por el OH libre presente en la molécula. Mediante desprotección del silil éter y oxidación de Swern llegaron al aldehído **CX**. La adición del reactivo de Grignard¹⁷⁴ adecuado sobre este aldehído les condujo al producto natural **48** de forma racémica.

Esquema 3.2.1



Condiciones: *i.* a) H₂, 5% Pd-BaCO₃, EtOAc, 87%. b) Na/NH₃, isopropanol, -78 °C, 98%. c) TBDPSCI, piridina, CH₂Cl₂, ta, 92%. d) Ac₂O, piridina, 98%. *ii.* a) OsO₄, NMO, acetona, *t*-BuOH acuoso, 98%. b) PhCHO, 1,2-dicloroetano, TsOH, tamiz molecular 3Å, calor, 96%. c) NaOH, MeOH, ta, 89%. *iii.* NBS, CHCl₃, 2 h, ta, 45%. *iv.* a) TBAF, THF, ta, 12 h, b) Oxidación de Swern, -50 °C. *v.* C₉H₁₇MgBr, Et₂O, -78 °C, 78%.

¹⁷² a) Williams, D. R.; Harigaya, Y.; Moore, J. L.; D'sa, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2641-2644. b) Hatakeyama, S.; Sakurai, K.; Saijo, K.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1333-1336. c) Gurjar, M. K.; Mainkar, P. S. *Heterocycles* **1990**, *31*, 407-410. d) Chikashita, H.; Nakamura, Y.; Uemura, H.; Itoh, K. *Chem. Lett.* **1993**, 477-480. e) Capon, R. J.; Barrow, R. A.; Skene, C.; Rochfort, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7609-7612. f) Wang, Z.-M.; Shen, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1414-1418. g) Mori, Y.; Sawada, T.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 731-734.

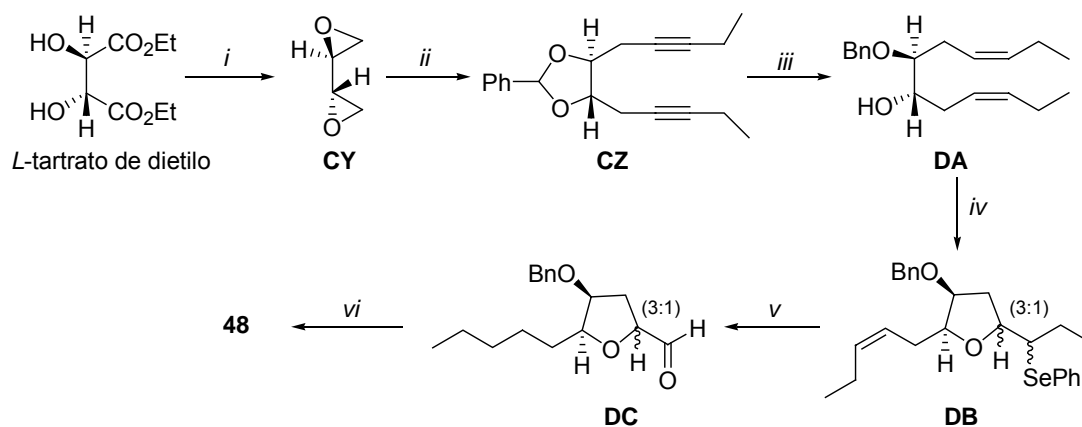
¹⁷³ a) García, C.; Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4127-4130. b) Yoda, H.; Maruyama, K.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1403-1406. c) Gadikota, R. R.; Callam, C. S.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9046-9051.

¹⁷⁴ Derguini-Boumechal, F.; Lorne, R.; Linstrumelle, R. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1181-1184.

- Takano y col., 1985

En 1985, el grupo de S. Takano describió la primera síntesis enantioselectiva de **48**.^{172b} El diepóxido **CY**, se preparaba partiendo de *L*-tartrato de dietilo¹⁷⁵ y a continuación se hacía reaccionar a baja temperatura y en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ con el correspondiente acetiluro de litio. El diol resultante se transformó en el bencilidén acetal **CZ** que se sometió a condiciones de reducción para obtener **DA**.¹⁷⁶ La selenoeterificación¹⁷⁷ con PhSeCl condujo a la mezcla inseparable de tetrahidrofuranos **DB**. Los cuatro pasos siguientes proporcionaron la mezcla separable de aldehídos **DC**: primero reducción con diimida del doble enlace, oxidación y eliminación del selenóxido, seguida de dihidroxilación y ruptura del diol. Sobre el aldehído 2,5-*trans* se añadió a baja temperatura el correspondiente reactivo de Grignard. Por último, la desprotección cuantitativa del bencil éter condujo al producto natural **48**.

Esquema 3.2.2.



Condiciones: *i.* 3 pasos. *ii.* a) 1-Litio-1-butino, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, THF, -78°C . b) PhCHO , *p*-TsOH, benceno, reflujo, 72%. *iii.* a) H_2 , 5% Pd-Pb/ CaCO_3 , hexano, ta, b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , ta, 91%. *iv.* PhSeCl , CH_2Cl_2 , -78°C . *v.* a) 2,4,6-triisopropilbencenosulfonil hidrazida, THF, reflujo. b) H_2O_2 , THF, ta, 80%. c) 10% OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O , ta. d) tetraacetato, THF, -30°C , 80%. *vi.* a) $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{MgBr}$, Et_2O , -78°C , 75%. b) Li , NH_3 , reflujo, 100%.

- Gurjar y col., 1990

En 1990 el grupo de M. K. Gurjar publicó la síntesis formal de **48** a partir de un derivado de D-glucosa.^{172c} Llegaron al intermedio **DE** partiendo del 3-deoxi derivado de D-glucosa **DD**,¹⁷⁸ mediante hidrólisis del isopropilidén acetal y posterior formación de epóxido en condiciones de Mitsunobu. La apertura del oxirano con *n*-BuMgBr en presencia de CuI y tosiliación del hidroxilo resultante proporcionó el tosionato **DF**. La formación del anillo correcto de tetrahidrofurano se realizó con retención de configuración en C-2 mediante tratamiento con etilenglicol y ácido *p*-toluensulfónico en benceno a reflujo. El hidroxilo secundario se protegió

^{172b} Hatakeyama, S.; Sakurai, K.; Saijo, K.; Takano, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1333-1336.

¹⁷⁵ Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Bastani, B.; Grass, G.; Daum, H.; Dörr, H.; DuPreez, N. P.; Ehrig, V.; Langer, W.; Nüssler, C.; Oei, H.-A.; Schmitt, M. *Helv. Chim. Acta* **1977**, 60, 301-325.

¹⁷⁶ Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1983**, 1593.

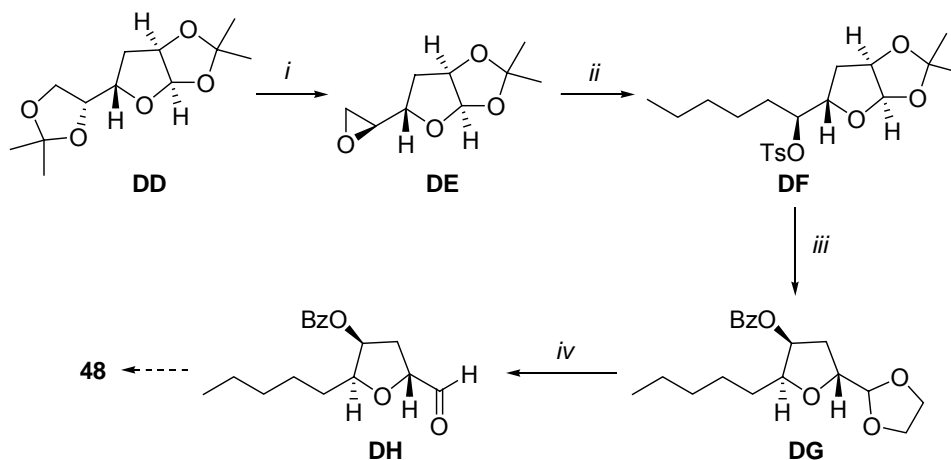
¹⁷⁷ Nicolau, K. C.; Magolda, R. L.; Sipio, W. J.; Barnette, W. E.; Lysenko, Z.; Joullie, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 102, 3784-3793.

^{172c} Gurjar, M. K.; Mainkar, P. S. *Heterocycles* **1990**, 31, 407-410.

¹⁷⁸ Gurjar, M. K.; Patil, V. J. *Indian J. Chem.* **1986**, 25B, 596.

como benzoato para dar **DG**. El acetal se desprotegió con tratamiento ácido para dar el aldehído **DH**, que era el precursor del producto natural y había sido transformado en un solo paso en el producto natural por los grupos de *Williams y Takano*.

Esquema 3.2.3



Condiciones: *i.* a) 0.8% H_2SO_4 , MeOH, ta, 18h, 80%, b) PPh_3 , DEAD, tolueno, 9h, 80%.
ii. a) $n\text{-BuMgBr}$, CuI, -60°C , 30 min, 70%. b) TsCl, piridina, ta, 18h, 95%. *iii.* a) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $p\text{-TsOH}$, benceno, reflujo, 1.5 h, 95%. b) BzCl, piridina, ta, 3 h, 100%. *iv.* TFA- H_2O , ta, 2 h, 90%.

- *Chikashita y col., 1993*

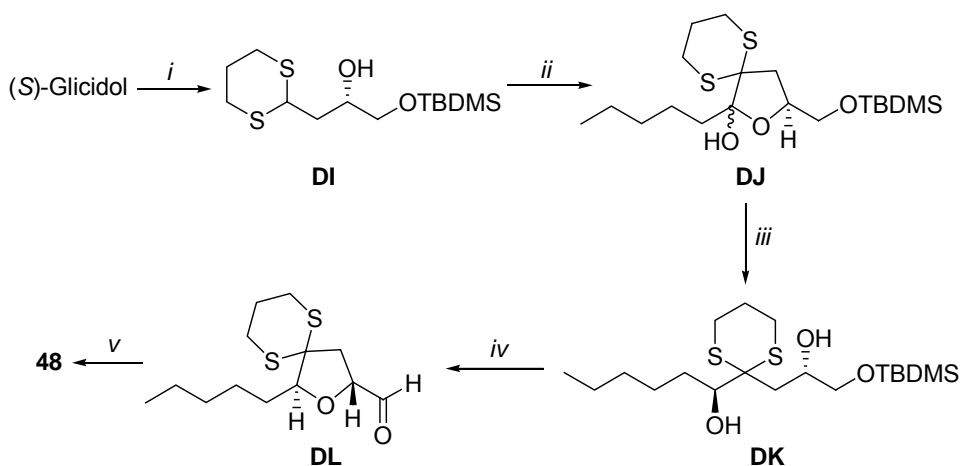
En 1993 el grupo de *Chikashita* describió su síntesis total basada en la adición estereocontrolada de hidruro sobre un hemiacetal cíclico y la ciclodeshidratación estereoselectiva del 1,4-diol resultante.^{172d} La síntesis comienza con la transformación del (S)-glicidol¹⁷⁹ mediante alquilación con 2-litio-1,3-ditiano a baja temperatura. El hidroxilo terminal se protegió selectivamente como *tert*-butildimetilsilil éter para dar el intermedio **DI**. La acilación de **DI** con hexanoato de metilo, condujo al hemiacetal cíclico **DJ**. Para llegar al diol *anti* **DK** llevaron a cabo una reducción con LiAlH_4 en THF a -78°C que proporcionó una buena estereoselectividad (11.2:1).¹⁸⁰ La ciclodeshidratación estereoespecífica con $p\text{-TsCl}$ en piridina a temperatura ambiente condujo al tetrahidrofurano *trans* buscado. A esta ciclación, le siguieron una desililación y una oxidación de Swern para obtener así el aldehído **DL**. Sobre este aldehído se adicionó el reactivo de Grignard correspondiente para dar el producto de estereoquímica deseada con una selectividad 3.5:1. La desprotección del 1,3-ditiano con HgO proporcionó la correspondiente cetona, y la reducción de ésta con NaBH_4 el alcohol **48** con la configuración correcta como producto mayoritario (4.2:1).

^{172d} Chikashita, H.; Nakamura, Y.; Uemura, H.; Itoh, K. *Chem. Lett.* **1993**, 477-480.

¹⁷⁹ Boger, D. L.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1208-1210.

¹⁸⁰ Chikashita, H.; Fukushima, T.; Uemura, H.; Itoh, K. *Chem. Lett.* **1992**, 599.

Esquema 3.2.4



Condiciones: *i.* a) 2-litio-1,3-ditiano, HMPA, THF, -78°C . b) TBDMSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , ta, 70% dos pasos. *ii.* a) *n*-BuLi, TMEDA, HMPA, $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CO}_2\text{Me}$, THF, 82%. *iii.* LiAlH_4 , THF, -78°C , 83%. *iv.* a) *p*-TsCl, piridina, ta, 73%. b) AcOH, acetona: H_2O . c) oxidación de Swern, CH_2Cl_2 , 65% dos pasos. *v.* a) $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{MgBr}$, THF, -78°C , 62%. b) HgO , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, THF: H_2O , 41%. c) NaBH_4 , EtOH, -78°C , 59%.

- Capon y col., 1997

El grupo del profesor R. J. Capon ha estudiado en profundidad los metabolitos aislados del alga *Notheia anomala*.¹⁸¹ En su grupo se han aislado y caracterizado un gran número de estos productos naturales incluyendo el producto natural **49**.¹⁷¹ Además, han llevado a cabo estudios de síntesis biomimética de tetrahidrofuranos por conversión en medio ácido de bisepóxidos separados por grupos metileno análogos a los aislados del alga.¹⁸² En 1997 publicaron la síntesis biomimética de **48** y **49**.^{172e} Partiendo de ácido linoleico comercial llegaron al trieno intermedio **DM**, que resultó idéntico al natural aislado del alga. Mediante tratamiento con *m*-CPBA, obtuvieron la mezcla (1:1.4) de los bisepóxidos *sin* **DN** y *anti* **DO**. Trataron la mezcla de bisepóxidos con ácido acético glacial a 100°C obteniendo una mezcla de los acetatos de los tetrahidrofuranos **48**, **49**, **DP** y **DQ**. Esta mezcla pudo separarse mediante HPLC preparativa en las mezclas de los isómeros *trans* (41%) y *cis* (36%). El tratamiento independiente de estas mezclas con hidróxido amónico en metanol, condujo a una mezcla de los dioles *trans* (**48** y **DP**) por un lado y a la mezcla de los dioles *cis* (**49** y **DQ**) por otro. Las citadas mezclas pudieron separarse por HPLC para poder obtener puros los cuatro productos.

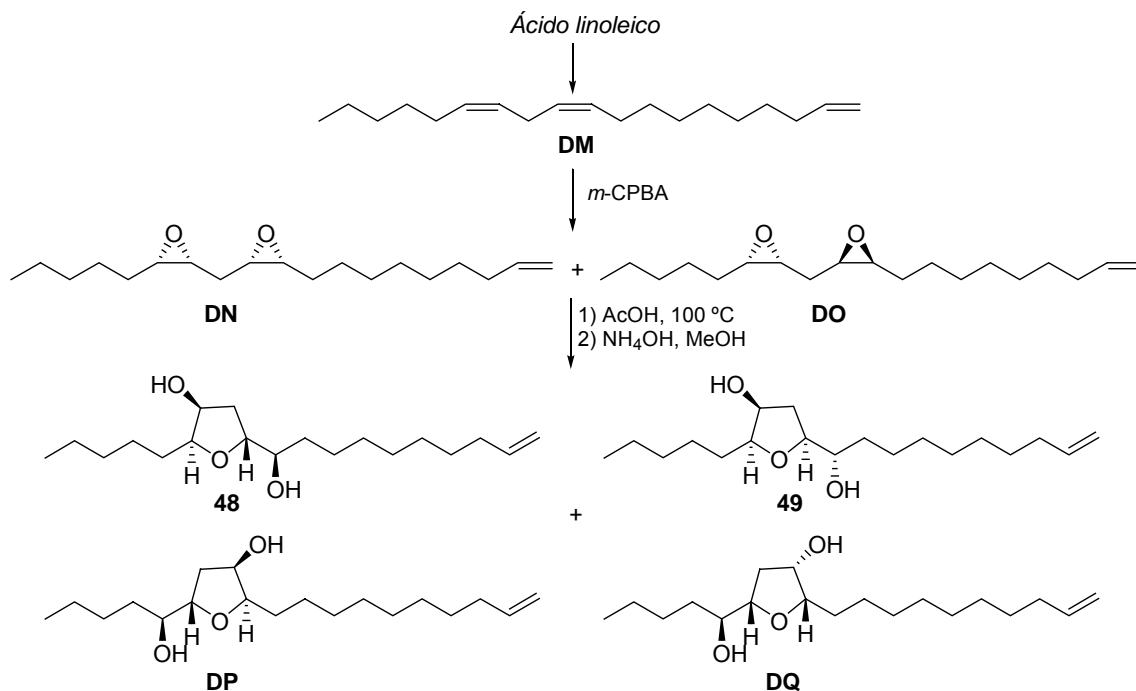
¹⁸¹ a) Barrow, R. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 895. b) Murray, L. M.; Barrow, R. A.; Capon, R. J. *Aust. J. Chem.* **1990**, 43, 895. c) Rochfort, S.; Murray, L. M.; Capon, R. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1332-1335.

¹⁷¹ Capon, R. J.; Barrow, R. A.; Rochfort, S.; Jobling, M.; Skene, C. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2227-2242.

¹⁸² Capon, R. J.; Barrow, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 75-83.

^{172e} Capon, R. J.; Barrow, R. A.; Skene, C.; Rochfort, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7609-7612.

Esquema 3.2.5



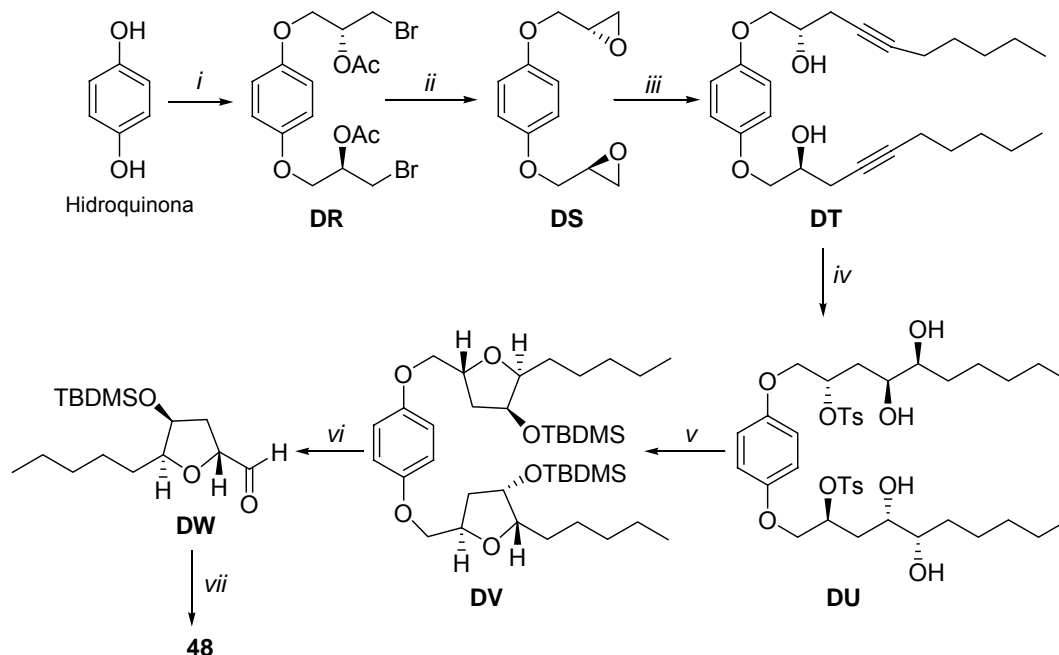
- Wang y col. 1998

El grupo de Z.-M. Wang describió en 1998 la síntesis total de **48**, dentro de su estudio de construcción enantiocontrolada de tetrahidrofuranos funcionalizados.^{172f} Se eligió el intermedio de hidroquinona **DR**, con simetría C₂ como el bloque principal del que partir. Esto permitió realizar una síntesis bidireccional empleando ácidos y bases fuertes. Por alilación de hidroquinona, seguida de dihidroxilación asimétrica (AD-mix-β) se obtuvieron los tetroles correspondientes que se transformaron en el bisepóxido **DS**.¹⁸³ El tratamiento posterior con el correspondiente acetiluro de litio condujo al intermedio **DT**. La reducción de los triples enlaces para dar las olefinas **E** y la tosilación de los alcoholes, fue seguida por otra dihidroxilación asimétrica con AD-mix-α. Por tratamiento básico del intermedio **DU**, se obtuvieron los tetrahidrofuranos anclados a la hidroquinona por ataque nucleófilo intramolecular y los alcoholes secundarios libres se protegieron como silil éteres. Los tetrahidrofuranos se liberaron de la hidroquinona en **DV** por tratamiento con CAN. La oxidación de Swern proporcionó el aldehído **DW**, que por tratamiento con el correspondiente Grignard y posterior desililación se transformó en el producto natural **48**.

^{172f} Wang, Z.-M.; Shen, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1414-1418.

¹⁸³ a) Hoye, T. R.; Ye, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 1801-1802. b) Fleming, P. R.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2869-2875.

Esquema 3.2.6



Condiciones: *i*. a) K_2CO_3 , bromuro de alilo, acetona, reflujo, 95%. b) AD-mix- β , $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ (1:1), 0°C , 80%. c) 30% HBr/AcOH , 50°C . *ii*. K_2CO_3 , MeOH, 73%. *iii*. 1-heptino, $n\text{-BuLi}$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, THF, -78°C , 75%. *iv*. a) LiAlH_4 , THF, reflujo, 95%. b) $N\text{-Ts Tm}$, THF, 0°C , 79%. c) K_2CO_3 , $\text{K}_3\text{Fe(CN)}_6$, NaHCO_3 , $\text{K}_2\text{OSO}_2(\text{OH})_4$, $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$, $\text{H}_2\text{O}/t\text{-BuOH}$, ta. *v*. a) K_2CO_3 , MeOH, ta. b) TBDMSCl, imidazol, THF, ta, 90% tres pasos. *vi*. a) CAN, $\text{CH}_3\text{CN/H}_2\text{O}$, 0°C , 68%. b) Oxidación de Swern, -78°C - 20°C . *vii*. a) $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{MgBr}$, Et_2O , -78°C , 80%. b) TBAF, THF, 100%.

- *Mori y col., 1999*

En 1999, el grupo de Y. Mori publicó una síntesis del producto natural **48** en la que el anillo de tetrahidrofurano se construía mediante la alquilación de un sulfonil oxiranil carbanión estabilizado seguida de ciclación 5-*endo*.^{172g} El fragmento **DX**, se preparó en dos pasos desde (S)-(+)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol. Se accedió a la epoxi sulfona **DY** mediante una secuencia de tres pasos a partir del 1-heptino que incluía sulfonilación,¹⁸⁴ reducción del triple enlace y epoxidación nucleófila del doble enlace Z generado.¹⁸⁵ La unión de los dos fragmentos se llevó a cabo mediante alquilación del oxiranil carbanión generado a partir de **DY** con $n\text{-BuLi}$ a baja temperatura con **DX**.¹⁸⁶ Los dos diastereómeros se separaron y se sometió a **DZ** a las condiciones de ciclación con exceso de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ para dar la cetona **EB**. Esta cetona fue transformada en el producto natural mediante reducción del carbonilo, inversión de Mitsunobu del alcohol, desbencilación, oxidación de Swern y finalmente adición de reactivo de Grignard.

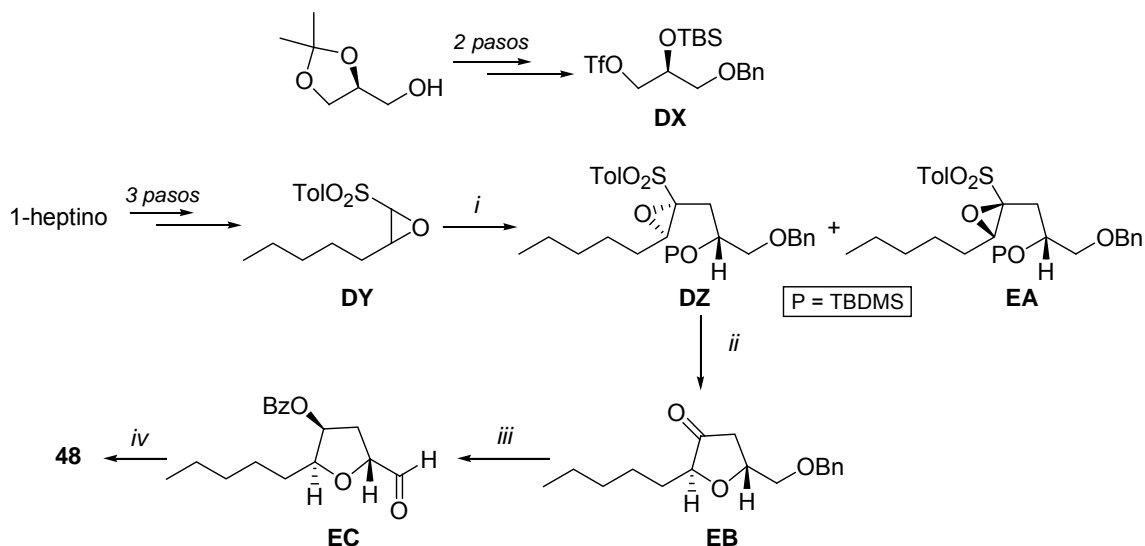
^{172g} Mori, Y.; Sawada, T.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 731-734.

¹⁸⁴ Hirata, T.; Sasada, Y.; Ohtani, T.; Asada, T.; Kinoshita, H.; Senda, H.; Inomata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, 65, 75-96.

¹⁸⁵ Hewkin, C. T.; Jackson, R. F. W.; Clegg, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4889-4892.

¹⁸⁶ Mori, Y.; Yaegashi, K.; Iwase, K.; Yamamori, Y.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2605-2608.

Esquema 3.2.7



Condiciones: *i.* *n*-BuLi, DMPU, THF, $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$, **BF**, 82%. *ii.* a) $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 53%. *iii.* a) NaBH_4 , MeOH, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 89%. b) DEAD, PPh_3 , BzOH, C_6H_6 . c) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$, EtOAc. d) Oxidación de Swern, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 56% tres pasos. *iv.* $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{MgBr}$, Et_2O , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 63%.

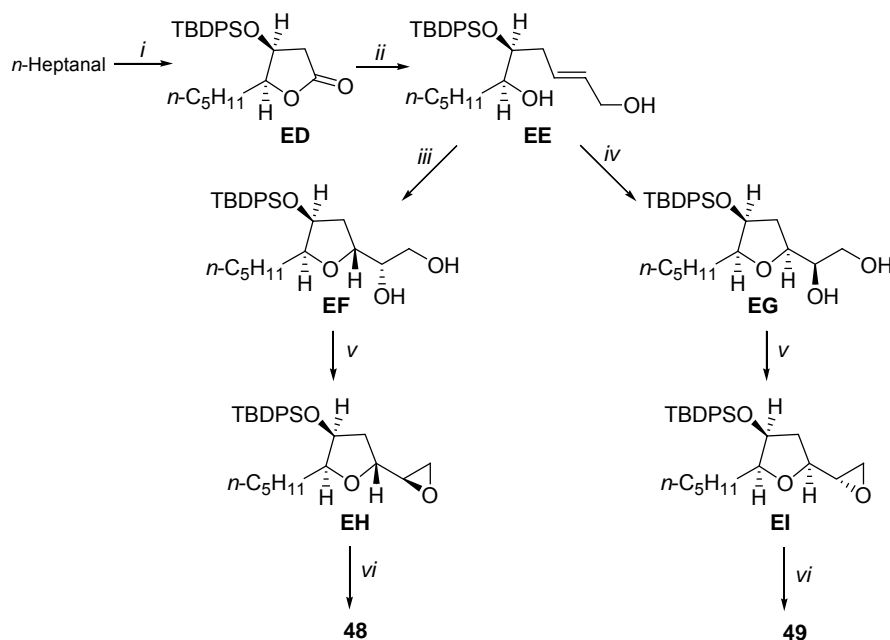
- *Martín y col., 2000*

El grupo de V. S. *Martín* publicó las síntesis de ambos productos y en ellas se establecían las configuraciones requeridas de los estereocentros mediante dihidroxilación asimétrica de Sharpless y mediante epoxidación asimétrica de Katsuki-Sharpless.^{173a} Partieron de *n*-heptanal llevando a cabo una condensación de Knoevenagel modificada con ácido malónico.¹⁸⁷ La dihidroxilación asimétrica de Sharpless proporcionó el esqueleto de γ -lactona y el alcohol secundario se protegió como silil éter para dar **ED** de forma que los dos alcoholes quedaban diferenciados químicamente. La reducción de la lactona proporcionó el correspondiente lactol sobre el que se realizó una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons. Una vez obtenido el alcohol alílico **EE** por reducción, siguieron una estrategia divergente que permitió acceder a **48** y **49** simplemente variando el auxiliar quiral en la siguiente reacción de epoxidación asimétrica. Esto les condujo hasta los dioles **EF** y **EG**, que transformaron en los epóxidos **EH** y **EI** respectivamente. Partiendo de los epóxidos, y en cuatro pasos de forma paralela completaron las síntesis de los dos productos naturales.

^{173a} García, C.; Soler, M. A.; Martín, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4127-4130.

¹⁸⁷ Ragoussis, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 93-96.

Esquema 3.2.8



Condiciones: *i.* a) Ácido malónico, piperidina (cat), xileno, reflujo, b) TMSCl, MeOH, ta, 80% dos pasos. c) AD-mix- α , CH₃SO₂NH₂, *t*-BuOH:H₂O, 0 °C, 82%. d) TBDPSCl, imidazol, CH₂Cl₂, ta, 96%. *ii.* a) DIBAL-H, Et₂O, -78 °C. b) Ph₃P=CHCO₂Et, benceno, 50 °C, 89% dos pasos. c) DIBAL-H, Et₂O, 0 °C, 77%. *iii.* Ti(*i*-PrO)₄, (*R,R*)-(+)-DET, TBHP, CH₂Cl₂, -20 °C, 82%. *iv.* Ti(*i*-PrO)₄, (*S,S*)-(-)-DET, TBHP, CH₂Cl₂, -20 °C, 82%. *v.* a) BzCl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C. b) MsCl, TEA, 0 °C, 75%. c) NaH, MeOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 80%. *vi.* a) C₈H₁₅MgBr, CuI, THF, -30 °C. b) TBAF, THF, ta, 78%.

- Yoda y col., 2001

Una nueva síntesis asimétrica de **49** apareció publicada en 2001 por el grupo de H. Yoda, basándose en la desoxigenación promovida por un ácido de Lewis de un hemiacetal intermedio elaborado a partir de la *L*-galactono-1,4-lactona.^{173b} Partiendo de la citada lactona comercial convenientemente funcionalizada, **EJ** y mediante formación del acetónido seguida de bencilación regioselectiva y de formación de silil éter accedieron a la estructura **EK**. La adición de reactivo de Grignard,¹⁸⁸ seguida de reducción con Et₃SiH¹⁸⁹ promovida por ácido de Lewis proporcionó el tetrahidrofurano con la estereoquímica deseada. Este intermedio se convirtió en **EL** mediante desprotección del silil éter y formación del correspondiente tiocarbonato que fue eliminado en condiciones radicálicas.¹⁹⁰ La desprotección del acetónido y la formación del epóxido mediante tosilación regioselectiva en presencia de Bu₂SnO¹⁹¹ y ciclación en medio básico suave condujo al epóxido **EI** (idéntico al descrito por el grupo de V. S. Martín). El tratamiento de **EI**, con el correspondiente reactivo de Grignard y desililación posterior permitió obtener el producto natural **49**.

^{173b} Yoda, H.; Maruyama, K.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 1403-1406.

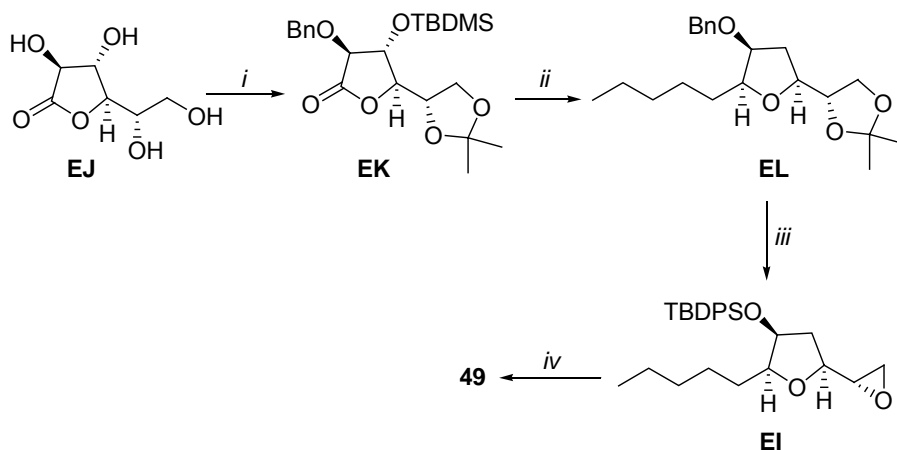
¹⁸⁸ Yoda, H.; Mizutani, M.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4701-4702.

¹⁸⁹ Yoda, H.; Yamazaki, H.; Kawauchi, M.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2669-2672.

¹⁹⁰ Sharma, R.; Marquez, V. E. *Synth. Commun.* **1994**, 24, 1937.

¹⁹¹ Pawlak, J. M.; Vaidyanathan, R. *Org. Lett.* **1999**, 1, 447-450.

Esquema 3.2.9



Condiciones: *i.* a) $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)_2$, acetona, *p*-TsOH, 92%. b) BnBr, Ag_2O , EtOAc, 50%. c) TBSCl, imidazol, CH_2Cl_2 , 92%. *ii.* a) $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{MgBr}$, CeCl_3 , THF, -78°C . b) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , -78°C , 36%. c) TBAF, THF, 98%. d) $\text{ClC}(\text{S})\text{OC}_6\text{H}_5$, piridina, DMAP, CH_3CN . e) Bu_3SnH , cat. AIBN, tolueno, 90°C , 45%. *iii.* a) cat. *p*-TsOH, MeOH, 50%. b) TsCl, Bu_2SnO , Et_3N , CH_2Cl_2 , 90%. c) K_2CO_3 , MeOH, 90%. d) Pd, 4.4% $\text{HCOOH}\cdot\text{MeOH}$, 87%. e) TBDPSCl, imidazol, CH_2Cl_2 . *iv.* a) $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{MgBr}$, cat. CuI, THF, -50°C . b) TBAF, THF, 68% dos pasos.

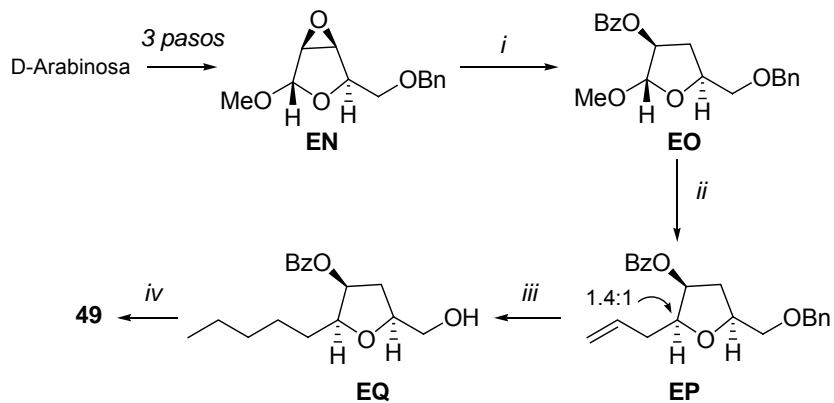
- Lowary y col. 2001

También en el año 2001 apareció publicada la última síntesis de **49** hasta la fecha, llevada a cabo por el grupo de T. L. Lowary.^{173c} Además de la síntesis de **49** a partir del metil-2,3-anhidro-5-O-bencil- α -D-lixofuranósido, en este estudio describen la síntesis de los epímeros de **49** en los carbonos C-6 y C-10 y también la síntesis formal de (+)-*trans*-kumausina. El intermedio **EN** se preparó a partir de D-arabinosa en tres pasos con buen rendimiento.¹⁹² La apertura regioselectiva del epóxido en **EN** con LiAlH_4 condujo a una mezcla 13.5:1 de regioisómeros que pudieron separarse. Se formó el benzoato **EO** sobre el que llevaron a cabo una C-alilación con aliltrimetilsilano catalizada por TMSOTf que resultó ser poco diastereoselectiva. La mezcla 1.4:1 de tetrahidrofuranos **EP** pudo separarse por cromatografía y se pudo determinar la configuración del centro generado en la C-alilación. El diastereómero *cis*, fue sometido a condiciones de dihidroxilación y ruptura oxidante del diol para a continuación realizar una olefinación sobre el aldehído generado. La hidrogenación posterior condujo al compuesto saturado y desbencilado **EQ**. La oxidación de Swern y posterior adición del correspondiente reactivo de Grignard condujo a una mezcla 4:1 inseparable de los dos posibles alcoholes siendo minoritario el de configuración deseada. Mediante inversión de Mitsunobu y metanolisis de los benzoatos pudieron obtener el producto natural **2**.

^{173c} Gadikota, R. R.; Callam, C. S.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9046-9051.

¹⁹² Martin, M. G.; Ganem, B.; Rasmussen, J. R. *Carbohydr. Res.* **1983**, 123, 332-334.

Esquema 3.2.10



Condiciones: *i.* a) LiAlH_4 , THF, reflujo, 88%. b) BzCl , piridina, 0 °C a ta, 97%. *ii.* $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{TMS}$, TMSOTf , -20 °C, 89%. *iii.* a) OsO_4 , NMO, acetona/ H_2O . b) NaIO_4 , SiO_2 , CH_2Cl_2 , H_2O , ta. c) $\text{Ph}_3\text{PCHCH}_2\text{CH}_3$, THF, -20 °C, 87% (3 pasos). d) Pd/C , H_2 , MeOH, 91%. *iv.* a) Oxidación de Swern, CH_2Cl_2 , -78 °C. b) $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{MgBr}$, THF, -40 °C, 75%. c) PPh_3 , DIAD, BzOH , tolueno, 0 °C. d) NaOCH_3 , MeOH, ta, 77%.

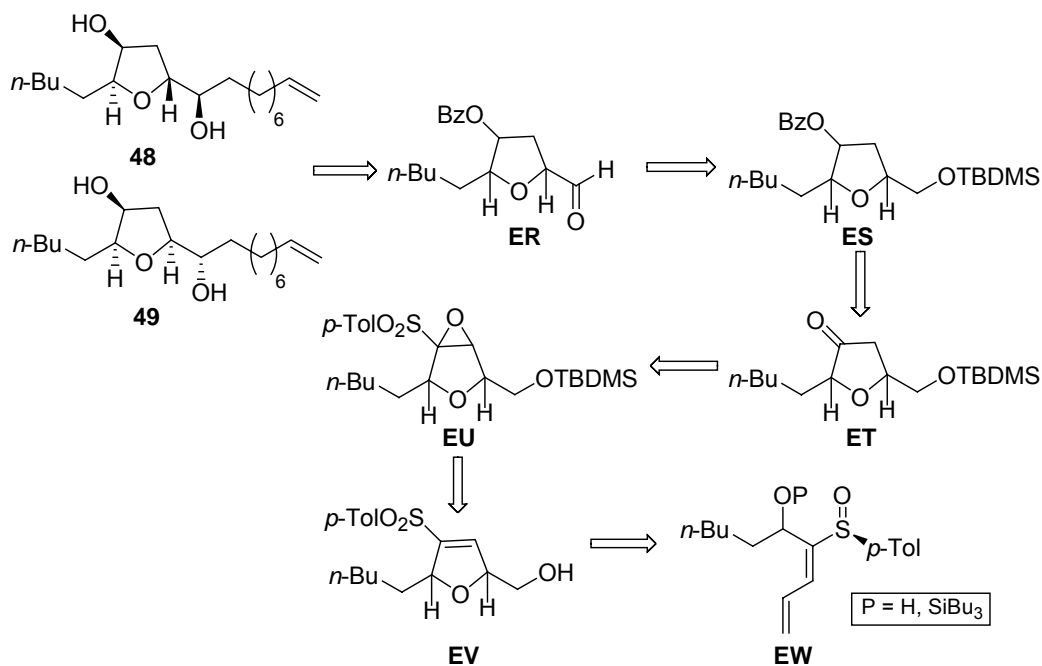
3.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

3.3.1. Introducción y retrosíntesis.

Dentro de un estudio iniciado en el grupo de aproximaciones sintéticas a productos naturales, pensamos basar nuestra aproximación a los productos naturales **48** y **49** en los resultados obtenidos en la epoxidación de Jacobsen de sililoxi sulfinil dienos y en otras transformaciones de interés estudiadas en el grupo de trabajo.

En el esquema 3.3.1 se muestra el análisis retrosintético que planteamos en forma genérica. Tanto **48** como **49** pueden provenir del aldehído **ER** por adición del reactivo de Grignard adecuado. A dicho aldehído se puede llegar a partir de **ES** por desililación seguida de oxidación del hidroxilo libre primario. El producto **ES** con los dos hidroxilos diferenciados se obtiene por reducción estereoselectiva del carbonilo en **ET** y protección como benzoato del alcohol secundario generado. La cetona de **ET** se puede obtener en un solo paso por transformación del sulfinil oxirano de **EU**, al que se puede llegar por epoxidación nucleófila del sulfinil dihidrofurano **EV** protegido como *tert*-butildimetilsilil éter. Con las reacciones de epoxidación estudiadas en el grupo (*m*-CPBA o Jacobsen) podríamos obtener los dihidrofuranos 2,5-*trans* o 2,5-*cis* partiendo del sulfinil dieno **EW**.

Esquema 3.3.1



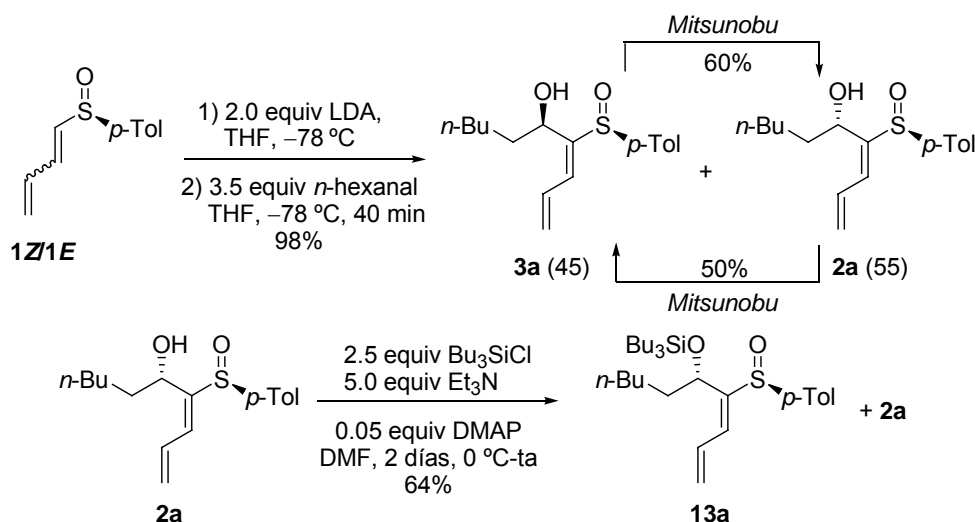
Esta es la secuencia retrosintética general para la síntesis formal de los productos **48** y **49**. Ambas síntesis parten del sulfinil dieno común **EW** mediante el cual se introduce la configuración de C-6 en los productos finales. La estereoquímica de C-9 en los productos finales viene determinada por la reacción de epoxidación que se realice sobre el sulfinil dieno **EW**. Si se trata de una epoxidación con *m*-CPBA se obtendrá mayoritariamente un

dihidrofurano 2,5-*cis* y por tanto accederíamos al producto natural **49**, mientras que mediante epoxidación de Jacobsen se obtiene el dihidrofurano 2,5-*trans* y por tanto podríamos llegar al producto natural **48**.

3.3.2. Secuencia sintética. Síntesis formal de **48**.

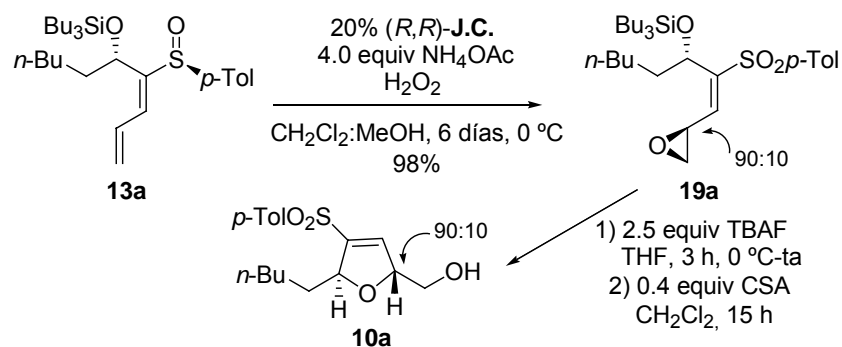
Como ya se ha citado en el anterior capítulo el sililoxi sulfinil dieno **13a** se sintetizó partiendo de la mezcla de sulfinil dienos **1E/1Z** mediante condensación con *n*-hexanal a baja temperatura. Los alcoholes obtenidos por este método pueden interconvertirse usando condiciones de Mitsunobu y por tanto pudimos transformar el diastereómero **3a** en **2a** con rendimiento moderado (60%). La sililación del hidroxilo en posición alílica en **2a** proporciona el sililoxi sulfinil dieno **13a**. Como se ha visto en la sección anterior este paso es necesario para obtener una buena selectividad en la epoxidación usando condiciones de Jacobsen.

Esquema 3.3.2



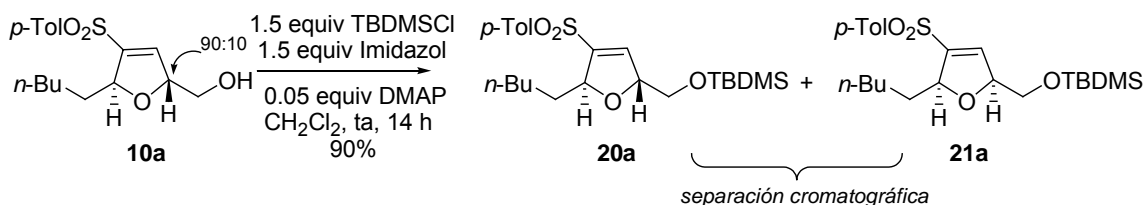
El sililoxi sulfinil dieno **13a**, por epoxidación de Jacobsen y posterior desililación y ciclación, (Esquema 3.3.3) proporcionó una mezcla 90:10 de sulfonil dihidrofuranos en la que el diastereómero mayoritario era el de configuración 2,5-*trans*. Cabe destacar que la transformación de **13a** en **10a** se puede llevar a cabo sin necesidad de aislar **19a** con una filtración previa por gel de sílice del crudo resultante de la epoxidación.

Esquema 3.3.3



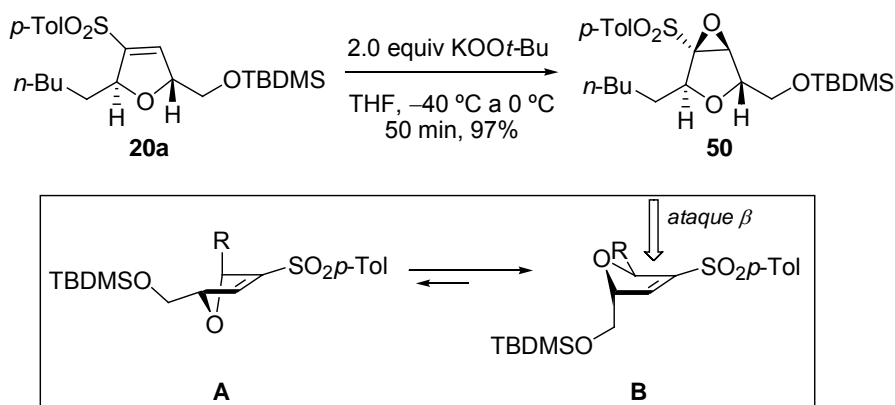
Las mezclas de sulfonil dihidrofuranos 2,5-*cis* y 2,5-*trans* suelen ser muy difíciles de separar. Sin embargo, los *tert*-butildimetilsilil éteres derivados de estas mezclas pueden separarse mediante cromatografía en columna usando la mezcla apropiada de disolventes. Así pues, la mezcla **10a** se sililó y los silil éteres resultantes **20a** y **21a** pudieron separarse y aislarse puros para su completa caracterización. Con **20a** se siguió la ruta planificada para la síntesis de **48**, y **21a** se reservó para la correspondiente secuencia sintética hasta **49**.

Esquema 3.3.4



Como ya se ha comentado anteriormente, la epoxidación nucleófila de sulfonil dihidrofuranos es un proceso altamente estereoselectivo que ha sido estudiado en profundidad en el grupo de trabajo.^{23c} Así, la epoxidación de **20a** con $\text{KOO}t\text{-Bu}$ condujo al sulfonil oxirano **50** como único isómero y con rendimiento excelente (Esquema 3.3.5). Cuando esta reacción se ha llevado a cabo sobre sustratos análogos con el hidroxilo libre se han obtenido mezclas de productos. Sin embargo, la introducción del grupo voluminoso TBDMS en esa posición hace que el proceso sea completamente estereoselectivo y la epoxidación se produzca por la cara opuesta a la del silil éter. El esquema 3.3.5 muestra los dos conformeros posibles **A** y **B** para el sulfonil dihidrofurano **20a**. El equilibrio puede estar más desplazado hacia **B** que sitúa el sustituyente *n*-Pent en pseudoecuatorial. De esta forma, el *tert*-butildimetilsilil éter se coloca en axial y bloquea la cara α favoreciendo la entrada del reactivo por la cara β . Los estudios previos del grupo de epoxidación nucleófila de este tipo de sustratos se describen en el siguiente capítulo.

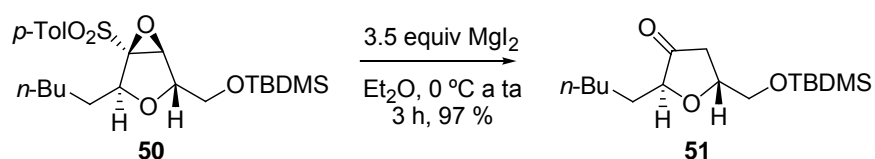
Esquema 3.3.5



^{23c} Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4797-4805.

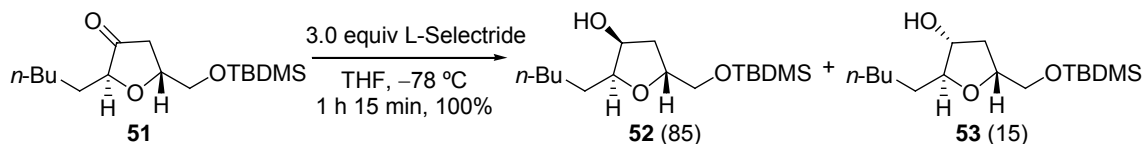
Recientemente en el grupo de trabajo se ha desarrollado un estudio de apertura reductora con MgI_2 ¹⁶⁸ de los sulfonil oxiranos obtenidos por epoxidación nucleófila. Estas condiciones permiten obtener de forma eficiente tetrahidrofuranos altamente funcionalizados que poseen la funcionalidad de cetona en su estructura. Estas condiciones nos han permitido evitar el uso de $(\text{PhSe})_2$ ¹⁹² (altamente tóxico) que era el reactivo previamente usado por el grupo para transformar los sulfonil oxiranos en tetrahidrofuril carbinoles. El MgI_2 se genera en el momento de llevar a cabo la reacción o el día antes (puede conservarse en nevera durante varios días) a partir de limaduras de Mg y 1,2-diiodoetano (recientemente purificado) en Et_2O . La mezcla resultante se utiliza directamente para las reacciones por adición sobre el sulfonil dihidrofurano a 0 °C previamente disuelto en Et_2O . De este modo pudimos obtener con excelente rendimiento la cetona **51** a partir de **50** por reacción con 3.5 equivalentes de MgI_2 (Esquema 3.3.6).

Esquema 3.3.6



La reducción de la cetona **51** con L-Selectride a baja temperatura condujo al alcohol con la estereoquímica correcta **52** con muy buen rendimiento y buena selectividad (85:15) (Esquema 3.3.7). El producto minoritario de la reducción **53** pudo separarse mediante cromatografía en columna.

Esquema 3.3.7



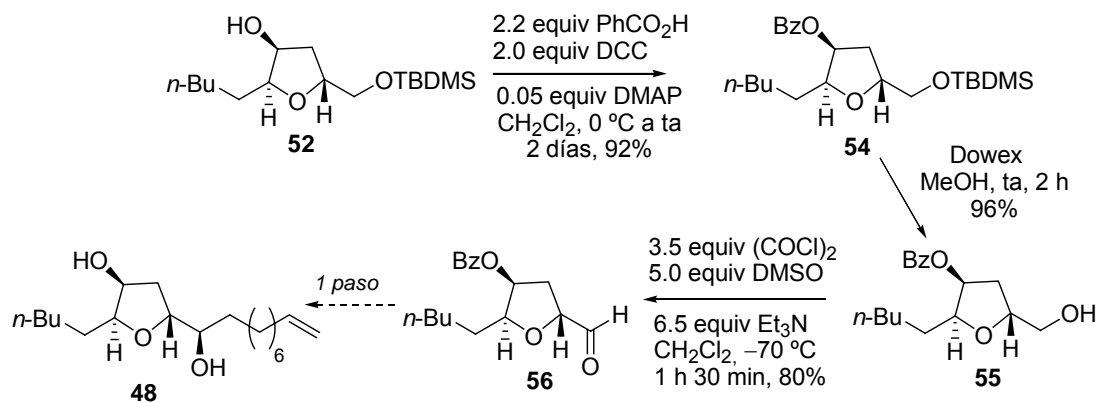
Tres sencillas transformaciones nos llevaron al aldehído intermedio **56** que era el objetivo de nuestro estudio. En primer lugar preparamos con excelente rendimiento el benzoato **54** por reacción con ácido benzoico y DCC obteniendo así el intermedio con los alcoholes diferenciados químicamente (Esquema 3.3.8). A continuación se desprotegió el *tert*-butildimetilsilil éter del alcohol primario por tratamiento con la resina sulfónica Dowex para dar **55**. La oxidación de Swern del hidroxilo primario de **55** condujo al aldehído **56** lo que suponía la síntesis formal del producto natural **48**. El aldehído **56** fue transformado por el grupo de Williams en el producto natural **48** (forma racémica) por adición de reactivo de Grignard ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{MgBr}$) en Et_2O a -78 °C. Los datos de **56** se compararon con los descritos en la bibliografía y resultaron idénticos.^{172a}

¹⁶⁸ Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10693-10700.

¹⁹² Satoh, T.; Kaneko, Y.; Izawa, T.; Sakata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1983-1990.

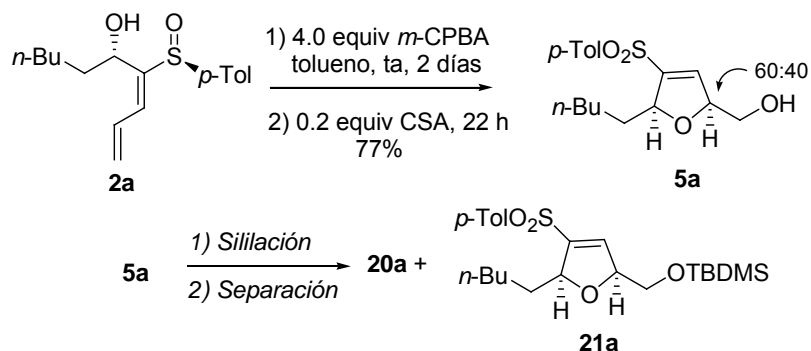
^{172a} Williams, D. R.; Harigaya, Y.; Moore, J. L.; D'sa, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2641-2644.

Esquema 3.3.8

3.3.3. Secuencia sintética. Síntesis formal de **49**.

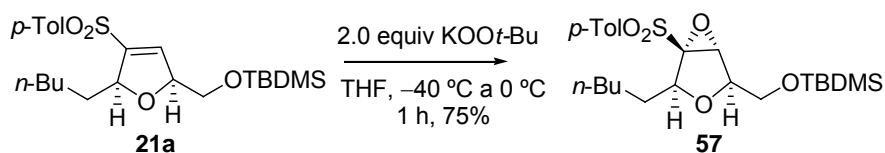
La configuración 2,5-*cis* del tetrahidrofurano del producto natural **49** impedía utilizar la epoxidación de Jacobsen. Recurrimos a la epoxidación con *m*-CPBA que proporciona de forma mayoritaria aunque con baja selectividad el sulfonil dihidrofurano 2,5-*cis*. Así pues, partiendo de nuevo de **2a** llegamos a la mezcla 60:40 de sulfonil dihidrofuranos **5a** (Esquema 3.3.9), que se silió para poder separar los dos diastereómeros.

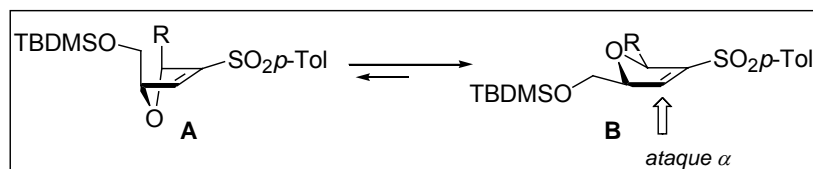
Esquema 3.3.9



La epoxidación nucleófila de **21a** con $\text{KOO}t\text{-Bu}$ en THF condujo con buen rendimiento al sulfonil oxirano **57** como único isómero (Esquema 3.3.10). De nuevo, es el grupo *tert*-butildimetilsililo el que determina la cara por la que entra el reactivo debido a su volumen estérico. En el conformero más estable **B** que deja los sustituyentes en las posiciones 2 y 5 en pseudoecuatorial, se produce el ataque por la cara α .

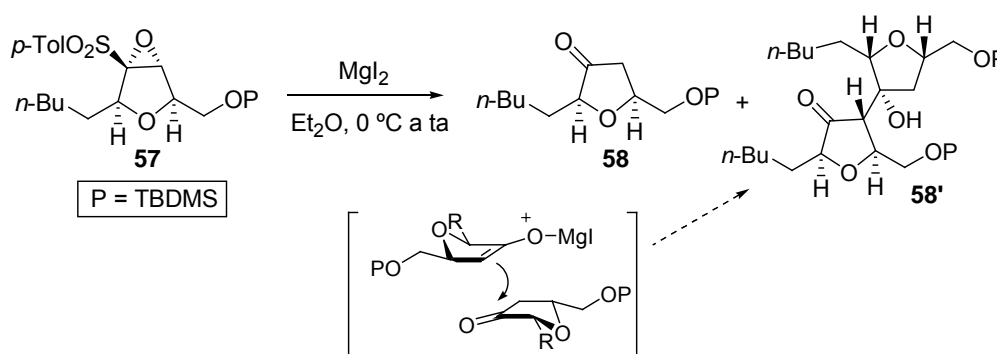
Esquema 3.3.10





En este caso, la apertura reductora del sulfonil oxirano de **57** con MgI_2 no condujo al resultado esperado y se obtuvieron mezclas de la cetona **58** contaminada con cantidades variables del producto **58'** que parece ser un dímero. Este producto se aisló como un único isómero y podría formarse por condensación aldólica en presencia del ácido de Lewis, y debido a la disposición *cis* de los sustituyentes del tetrahidrofurano. Su estereoquímica se asignó tentativamente como se muestra en el esquema 3.3.11. Finalmente con la adición de más equivalentes de MgI_2 desde el inicio de la reacción, y prolongando el tiempo de reacción se consiguió disminuir en gran parte la cantidad de este subproducto (Tabla 3.1).

Esquema 3.3.11

Tabla 3.1. Apertura del sulfonil oxirano de **57** con MgI_2 .

<u>Condiciones</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Proporción 58:58'</u>
3.5 equiv MgI_2	6 h	55:45
7.0 + 2.5 equiv MgI_2	4 días	83:17
15.0 equiv MgI_2	4 días	80:20

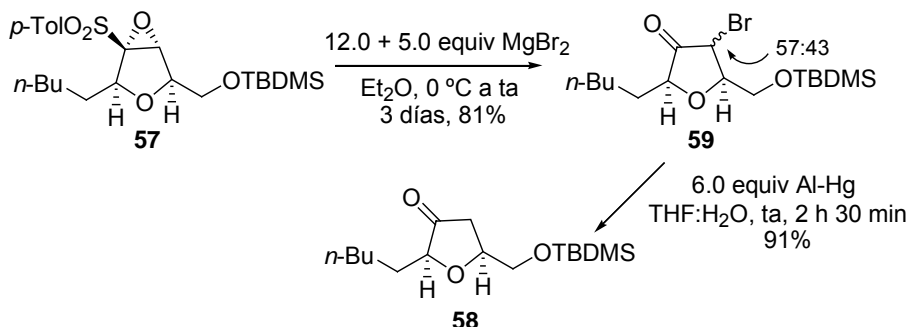
Debido a la imposibilidad de obtener pura la cetona **58**, decidimos buscar otras condiciones que nos lo permitieran. La apertura de sulfonil oxiranos con MgBr_2 es un proceso que ha sido ampliamente estudiado;¹⁹³ esta reacción conduce a α -bromocetonas que son intermediarios muy útiles en síntesis orgánica. Así, la reacción de **57** con MgBr_2 (17.0 equiv en total) recientemente preparado a partir de Mg y 1,2-dibromoetano en Et_2O , condujo de forma limpia y con buen rendimiento a una mezcla (57:43) inseparable de α -bromocetonas **59**. A continuación se llevó a cabo la eliminación del átomo de Br en α a la cetona por tratamiento con aluminio amalgamado en una mezcla 9:1 de THF: H_2O .¹⁹⁴ La reacción de **59** en estas

¹⁹³ Durst, T.; Tin, K.-C.; Reinach-Hirtzbach, F.; Decesare, J. M.; Ryan, M. D. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 258-266.

¹⁹⁴ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1639-1640.

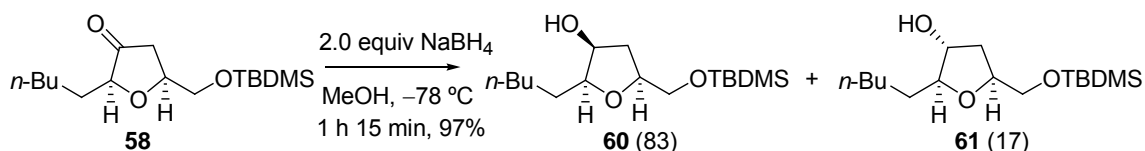
condiciones condujo limpiamente con un rendimiento excelente a la cetona **58** por transferencia monoelectrónica desde el carbonilo (Esquema 3.3.12).

Esquema 3.3.12



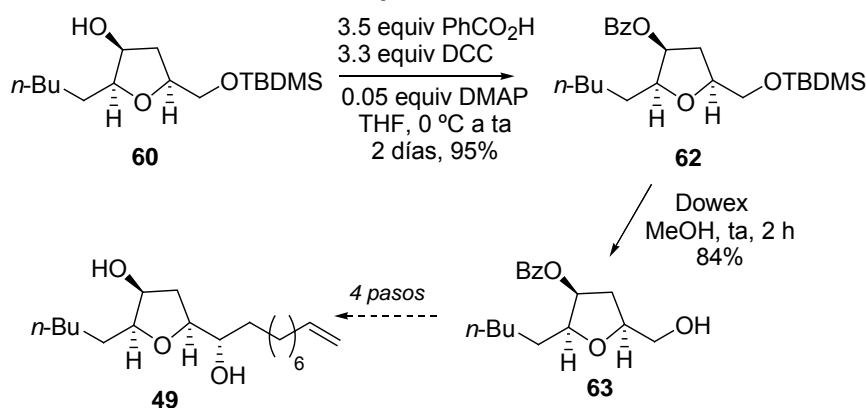
En el caso de la cetona **58**, la reducción del carbonilo se llevó a cabo con $NaBH_4$ en MeOH a baja temperatura. En el caso de tetrahidrofuranos 2,5-*cis* se ha comprobado que son estas condiciones las que conducen de forma altamente selectiva a la configuración deseada para el nuevo estereocentro. Se obtuvo con excelente rendimiento una mezcla de los alcoholes **60** y **61** (83:17) que pudo separarse por cromatografía en columna (Esquema 3.3.13).

Esquema 3.3.13



A partir de **60** se formó el benzoato **62** usando idénticas condiciones a las utilizadas en la ruta del producto natural **48**. A continuación se llevó a cabo la desprotección del *tert*-butildimetilsilil éter con la resina Dowex en MeOH para obtener el alcohol **63**, que había sido transformado por Lowary y col. en el producto natural **49** en cuatro pasos: oxidación de Swern y adición de reactivo de Grignard, Mitsunobu y metanolisis. Los datos de **63** coincidieron con los del producto descrito en la bibliografía.^{173c}

Esquema 3.3.14

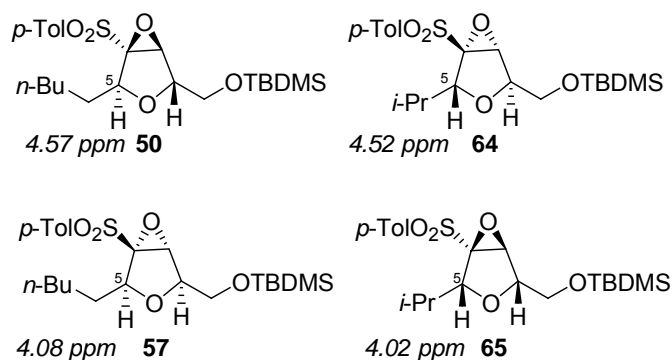


^{173c} Gadikota, R. R.; Callam, C. S.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9046-9051.

3.3.4. Asignación estructural.

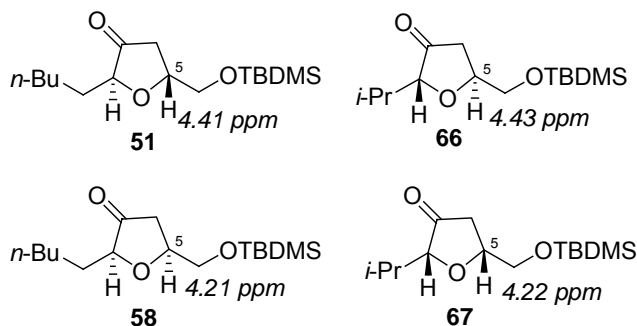
La estructura de los compuestos sintetizados se estableció fundamentalmente en base a los datos de ^1H y ^{13}C RMN. Se compararon los datos espectroscópicos de los intermediarios sintetizados con los de productos análogos descritos y caracterizados en nuestro grupo. Por ejemplo, en el esquema 3.3.17 se muestran los desplazamientos químicos comparados de los sulfonil oxiranos **50**, **57**, **64** y **65**. Puede verse como para los sulfonil oxiranos de configuración 2,5-*trans* en el tetrahidrofurano el protón H-5 sale más desapantallado que en el tetrahidrofurano 2,5-*cis*.

Esquema 3.3.15



En el esquema 3.3.16 puede verse cómo para las cetonas **51** y **58** de configuración 2,5-*trans* en el tetrahidrofurano, el protón H-5 tiene mayor desplazamiento químico que en el tetrahidrofurano 2,5-*cis* como en las cetonas **66** y **67**.

Esquema 3.3.16



Se compararon los datos espectroscópicos de los productos finales **56** y **63** de nuestras aproximaciones sintéticas con los datos que aparecen en la bibliografía para los mismos productos. En el esquema 3.3.17 se muestran los datos de ^1H RMN de los sustratos sintetizados comparados con los descritos en la bibliografía.¹⁹⁵ En el caso de **56**, en la presente memoria se aportan los datos de $[\alpha]_D^{20}$, y de ^{13}C RMN que no aparecen reflejados en la bibliografía.

¹⁹⁵ Los grupos de Williams y Lowary utilizan como referencia para los desplazamientos químicos el TMS, mientras que nuestro grupo emplea la señal residual del disolvente.

Esquema 3.3.17

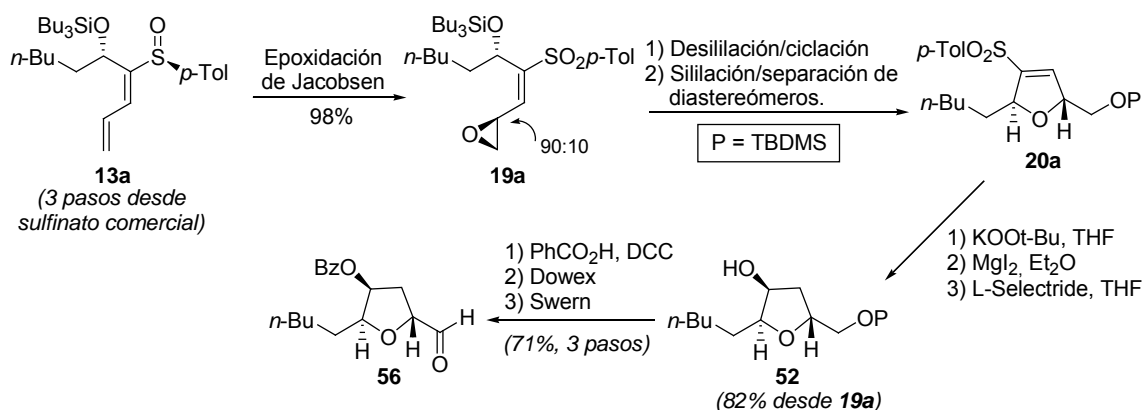
56 (300 MHz)		63 (300 MHz)	
<i>Williams y col.</i> (360 MHz)		<i>Lowary y col.</i> (500 MHz)	
9.73 (d)	9.76 (d)	8.02 (dd)	8.08 (dd)
8.02 (dd)	8.05 (dd)	7.55 (tt)	7.61 (dd)
7.58 (t)	7.60 (t)	7.43 (t)	7.48 (dd)
7.44 (t)	7.47 (t)	5.48 (ddd)	5.52-5.55 (m)
5.56 (q)	5.58 (q)	4.11 (tdd)	4.15-4.19 (m)
4.54 (td)	4.57 (td)	3.88 (ddd)	3.92-3.95 (m)
4.03 (ddd)	4.05 (ddd)	3.75 (ddd)	3.80 (dd)
2.38 (m)	2.40 (dd)	3.61 (dt)	3.66 (dd)
1.61-1.81 (m)	1.55-1.80 (m)	2.48 (ddd)	2.55 (dddd)
1.24-1.48 (m)	1.15-1.50 (m)	1.98 (t)	1.98 (dddd)
0.83 (t)	0.85 (t)	1.92 (ddd)	1.69-1.79 (m)
		1.20-1.76 (m)	1.28-1.52 (m)
		0.83 (t)	0.92 (t)

3.4. CONCLUSIONES.

En este capítulo se han descrito las síntesis formales de los productos naturales **48** y **49**. Partiendo de sulfinato comercial se puede llegar en 11 etapas al aldehído **56** con un rendimiento global del 37%. El aldehído **56** se puede transformar en el producto **48** en un solo paso por adición del reactivo de Grignard correspondiente. Uno de los estereocentros presentes en la molécula se introdujo mediante epoxidación enantioselectiva usando la metodología de Jacobsen.

De igual forma, partiendo de sulfinato comercial pudimos llegar al benzoato **63** en 10 etapas (igual que *Lowary y col.*) con un rendimiento del 29%. En ambos casos hemos podido demostrar la utilidad sintética de reacciones puestas a punto en el grupo de trabajo como son la epoxidación nucleófila de sulfonyl dihidrofuranos y la apertura reductora de los sulfonyl oxiranos resultantes para acceder a tetrahidrofuranos altamente funcionalizados.

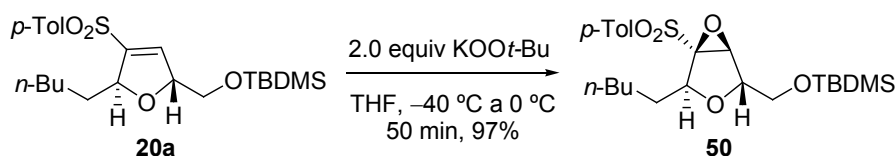
Esquema 3.4.1



3.5. PARTE EXPERIMENTAL.

3.5.1. Síntesis formal del producto natural 48.

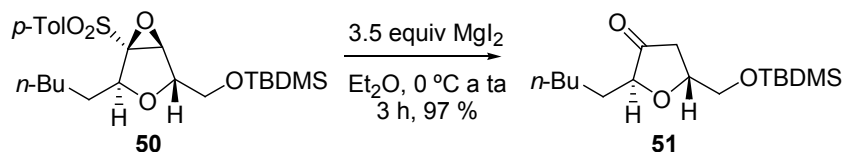
3.5.1.1. Síntesis de (-)-(2S,3S,4S,5S)-2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-3,4-epoxi-5-pentil-4-(*p*-tolilsulfonil)tetrahidrofurano, **50**.



A partir del sulfonil dihidrofurano **20a** (291 mg, 0.66 mmol) en THF (6.6 mL), y de KOOt-Bu (2.0 equiv en 6.6 mL de THF), siguiendo el procedimiento general (50 min) se obtuvo el sulfonil oxirano **50** como único isómero. Se purificó por cromatografía en columna (50-60% CH₂Cl₂-hexano) para obtener 290 mg (97%) de **50** como aceite incoloro.

Datos de **50**: $R_f = 0.23$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -9.2$ ($c = 2.02$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.07 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.80 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.06-1.40 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.44 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.66 (dd, 1 H, $J = 11.0, 5.9$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.71 (dd, 1 H, $J = 10.7, 3.9$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.95 (s, 1 H, H-3), 3.99 (dd, 1 H, $J = 5.6, 3.9$ Hz, H-2), 4.57 (t, 1 H, $J = 5.5$ Hz, H-5), 7.35 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.79 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.6 (2 CH₃ TBDMS), 13.8 (CH₃ *n*-Bu), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 22.3 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 26.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 63.1 (CH₂-OTBDMS), 65.4 (CH-3), 75.0 (CH), 76.5 (CH), 77.8 (C-4), 129.0 (2 C *p*Tol), 129.7 (2 C *p*Tol), 133.9 (C *p*Tol), 145.7 (C *p*Tol). **IR** (película): 2952, 2930, 2857, 1597, 1494, 1464, 1382, 1334, 1303, 1256, 1161, 1091, 838, 814, 780, 705, 665 cm⁻¹. **EM** (ES): 477 [M+Na]⁺ (100%), 455 [M+H]⁺.

3.5.1.2. Síntesis de (-)-(2S,5R)-5-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-2-pentil-3-oxotetrahidrofurano, **51**.



A partir de una disolución del sulfonil oxirano **50** (92 mg, 0.20 mmol) en Et₂O (1.0 mL) y de MgI₂ (3.6 mL de disolución 0.2 M en Et₂O, 0.71 mmol, 3.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo la cetona **51**. La purificación por cromatografía en columna (60-70% CH₂Cl₂) condujo a 58 mg (97%) de la cetona **51** como aceite incoloro.

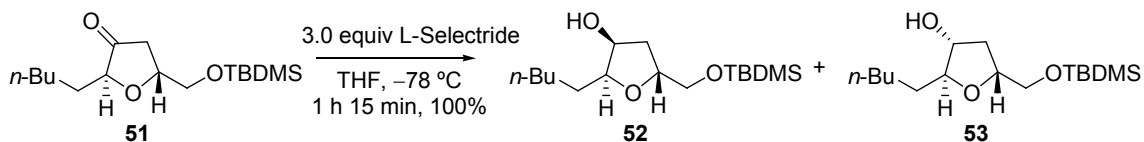
Datos de **51**: $R_f = 0.31$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -64.3$ ($c = 1.24$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.02 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.03 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.84 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.85 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.23-1.66 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.42 (dd, 1 H, $J = 18.1, 4.6$ Hz, H-4),

2.51 (dd, 1 H, $J = 17.8, 7.8$ Hz, H-4), 3.64 (dd, 1 H, $J = 10.8, 2.8$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.86 (dd, 1 H, $J = 10.7, 3.2$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.99 (dd, 1 H, $J = 7.4, 4.6$ Hz, H-2), 4.41 (ddt, 1 H, $J = 7.7, 4.5, 3.1$ Hz, H-5). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.7 (CH₃ TBDMS), -5.6 (CH₃ TBDMS), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 22.4 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.7 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 31.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 38.3 (C-4), 66.6 (CH₂-OTBDMS), 75.4 (CH-5), 80.1 (CH-2), 216.4 (CO). **IR** (película): 2952, 2930, 2855, 1759, 1463, 1406, 1361, 1256, 1177, 1091, 1015, 837, 775 cm⁻¹. **EM** (ES): 323 [M+Na]⁺ (100%), 301 [M+H]⁺.

3.5.1.3. Procedimiento general de reducción con L-Selectride.

Sobre una disolución fría (-78 °C) de la cetona en THF (10 mL/mmol) se añadió gota a gota la disolución comercial (1 M en THF) de L-Selectride (3.0 equiv). La mezcla se agitó a -78 °C hasta que se observó por CCF la desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó con MeOH (1 mL/mmol), se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente y se filtró a través de celita con EtOAc. La mezcla se concentró a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

3.5.1.4. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*,5*R*)-5-(*terc*-Butildimetilsililoximetil)-2-pentil-tetrahidrofuran-3-ol, **52**, y (2*S*,3*R*,5*R*)-5-(*terc*-Butildimetilsililoximetil)-2-pentil-tetrahidrofuran-3-ol, **53**.



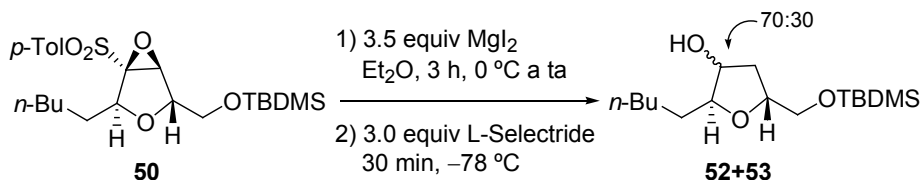
A partir de la cetona **51** (97 mg, 0.32 mmol) en THF (3.2 mL) y de L-Selectride (0.96 mL 0.96 mmol, 1.0 M en THF, 3.0 equiv), y siguiendo el procedimiento general se obtuvo la mezcla (85:15) de alcoholes **52** y **53**. La purificación por cromatografía en columna (1-5% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a 10 mg (12%) de **53** y a 87 mg (88%) de **52**, ambos como aceites incoloros.

Datos de **52**: $R_f = 0.13$ (5% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +11.1$ ($c = 1.50$). **¹H RMN (300 MHz)-COSY** δ 0.03 (s, 6 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (m, 12 H, CH₃ *n*-Bu + 3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 1.23-1.64 (m, 9 H, 4×CH₂ + OH), 1.95 (dd, 1 H, $J = 13.6, 7.2$ Hz, H-4), 2.02 (ddd, 1 H, $J = 13.5, 8.5, 4.2$ Hz, H-4), 3.57 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.2$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.65 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.2$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.75 (td, 1 H, $J = 6.8, 2.7$ Hz, H-2), 4.18-4.26 (m, 2 H, H-3 + H-5). **¹³C RMN (75 MHz)-HSQC** δ -5.4 (2 CH₃ TBDMS), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 22.6 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 26.0 (CH₂), 28.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 37.2 (CH₂-4), 65.6 (CH₂-OTBDMS), 73.5, 77.1 (CH-3/CH-5), 82.8 (CH-2). **IR** (película): 3413, 2955, 2929, 2858, 1463, 1471, 1387, 1361, 1255, 1185, 1132, 1088, 1028, 1004, 938, 837, 813, 777, 662 cm⁻¹. **EM** (ES): 325 [M+Na]⁺, 303 [M+H]⁺ (100%).

Datos parciales de **53**: $R_f = 0.35$ (5% EtOAc-CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.098 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.86 (t, 3 H, $J = 6.5$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.23-1.40 (m, 8 H, 4×CH₂), 1.82 (dd, 1 H, $J = 13.7, 2.4$ Hz, H-4), 2.32 (ddd, 1 H, $J = 13.9, 9.5, 5.6$ Hz, H-4),

3.52 (dd, 1 H, $J = 10.7, 1.7$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.84 (dd, 1 H, $J = 11.0, 2.2$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.89-3.95 (m, 2 H, H-3 + OH), 4.07 (d, 1 H, $J = 11.0$ Hz, H-2), 4.20 (dd, 1 H, $J = 9.8, 2.2$ Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ -5.6 (CH₃ TBDMS), -5.5 (CH₃ TBDMS), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 18.5 (C *t*-Bu TBDMS), 22.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 31.8 (CH₂), 33.5 (CH₂), 35.5 (CH₂-4), 66.0 (CH₂-OTBDMS), 75.1, 77.4 (CH-3/CH-5), 88.4 (C-2). IR (película): 3433, 2955, 2930, 2854, 1462, 1361, 1254, 1092, 1042, 1004, 938, 837, 778 cm⁻¹. EM (ES): 325 [M+Na]⁺, 303 [M+H]⁺ (100%).

3.5.1.5. Apertura del sulfonil oxirano **50** y reducción con L-Selectride one-pot.

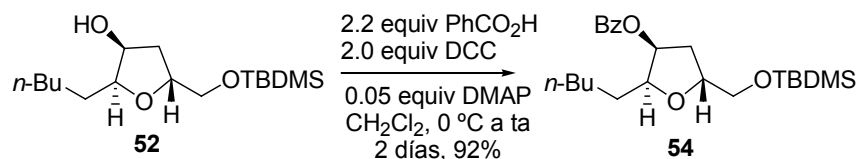


Sobre una disolución fría (0 °C) en Et₂O (0.25 mL) del sulfonil oxirano **50** (21 mg, 0.05 mmol), se añadió gota a gota la disolución de MgI₂ (0.8 mL, 0.2 M en Et₂O, 0.16 mmol, 3.5 equiv). Se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó hasta que se comprobó (CCF) la desaparición del producto de partida (3 h). En ese momento se enfrió la mezcla a -78 °C, y se añadió gota a gota una disolución de L-Selectride. Se agitó la mezcla a esa temperatura hasta que se comprobó la desaparición de la cetona intermedia por CCF. En ese momento se hidrolizó la mezcla con 5 gotas de MeOH y se siguió el procedimiento de aislamiento general para las aperturas con MgI₂, y se obtuvo una mezcla 70:30 de los alcoholes **52** y **53**. Por cromatografía en columna (0-5% EtOAc-hexano) se obtuvieron 2 mg (15%) del alcohol minoritario **53** y 10 mg (72%) del alcohol mayoritario **52**, ambos como aceites incoloros.

3.5.1.6. Procedimiento general de formación de benzoatos con ácido benzoico y DCC.

Sobre una disolución fría (0 °C) del alcohol de partida (secado por azeótropo con ciclohexano) en CH₂Cl₂ ó THF (10 mL/mmol), se añadió ácido benzoico recientemente recristalizado de H₂O (2.2-3.5 equiv), DCC (2.0-3.3 equiv) y a continuación DMAP (0.05 equiv). La reacción se agitó mientras alcanzaba temperatura ambiente y se siguió por CCF. Cuando el producto de partida se consumió, la reacción se hidrolizó a 0 °C con disolución saturada de NaHCO₃ (4 mL/mmol) y H₂O (4 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

3.5.1.7. Síntesis de (+)-(2S,3S,5R)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-fenilcarboniloxi-2-pentil-tetrahidrofurano, **54**.



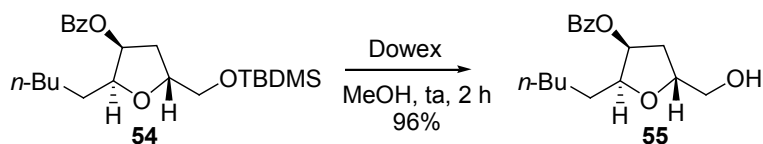
A partir del alcohol **52** (97 mg, 0.32 mmol) en CH_2Cl_2 (3.2 mL), de ácido benzoico (86 mg, 0.71 mmol, 2.2 equiv), de DCC (132 mg, 0.64 mmol, 2.0 equiv) y de DMAP (2 mg, 0.02 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (5-10% EtOAc-hexano) para obtener 120 mg (92%) del benzoato **54** como aceite incoloro.

Datos de **54**: $R_f = 0.18$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +22.2$ ($c = 1.74$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.06 (s, 6 H, CH_3 TBDMS), 0.82 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.22-1.67 (m, 8 H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.13 (ddd, 1 H, $J = 14.1, 7.0, 1.0$ Hz, H-4), 2.27 (ddd, 1 H, $J = 13.8, 8.5, 5.0$ Hz, H-4), 3.63 (dd, 1 H, $J = 10.7, 3.9$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 3.72 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.2$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 4.05 (ddd, 1 H, $J = 9.3, 6.1, 3.4$ Hz, H-2), 4.30 (ddd, 1 H, $J = 12.5, 8.3, 4.1$ Hz, H-5), 5.53 (t, 1 H, $J = 3.7$ Hz, H-3), 7.43 (t, 2 H, $J = 7.6$ Hz, Ph), 7.55 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz, Ph), 8.03 (dd, 2 H, $J = 7.1, 1.5$ Hz, Ph). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.4 (CH_3 TBDMS), -5.3 (CH_3 TBDMS), 14.0 (CH_3 *n*-Bu), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 22.5 (CH_2), 25.9 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 26.0 (CH_2), 29.4 (CH_2), 31.8 (CH_2), 35.1 (CH_2 -4), 65.5 (CH_2 -OTBDMS), 76.3 (CH), 77.6 (CH), 81.8 (CH), 128.4 (2 CH Ph), 129.6 (2 CH Ph), 130.2 (C Ph), 133.1 (CH Ph), 166.0 (CO). IR (película): 3064, 2952, 2929, 2858, 1722, 1603, 1469, 1463, 1452, 1315, 1273, 1114, 1094, 1027, 836, 778, 711 cm^{-1} . EM (ES): 429 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.5.1.8. Procedimiento general de desprotección de silil éteres con Dowex.

Sobre una disolución a temperatura ambiente del silil éter de partida en MeOH (10 mL/mmol) se añadió poco a poco la resina Dowex (100-200 mesh) (0.56 g/mmol). La mezcla se agitó hasta que se observó la desaparición del producto de partida (CCF). En ese momento, la mezcla se filtró a través de celita lavando con abundante Et_2O y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

3.5.1.9. Síntesis de (+)-(2S,3S,5R)-3-Fenilcarboniloxi-5-hidroximetil-2-pentil-tetrahidrofurano, **55**.



A partir del benzoato **54** (114 mg, 0.28 mmol) en MeOH (2.8 mL) y de la resina Dowex (157 mg), siguiendo el procedimiento general y después de purificación por cromatografía en

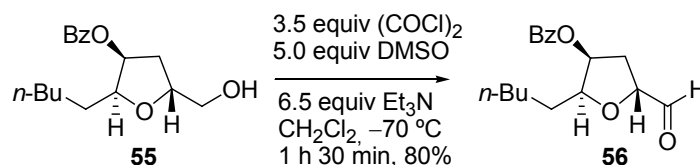
columna (5-10% EtOAc-CH₂Cl₂), se obtuvieron 80 mg (96%) del alcohol **55** como un aceite incoloro.

Datos de **55**: R_f = 0.14 (10% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = +36.2 (c = 6.76). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.82 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.22-1.72 (m, 8 H, 4×CH₂), 1.90 (t, 1 H, J = 6.3 Hz, OH), 2.14 (m, 2 H, CH₂-4), 3.53 (dt, 1 H, J = 11.5, 5.6 Hz, CH₂-OH), 3.75 (ddd, 1 H, J = 11.7, 6.1, 3.2 Hz, CH₂-OH), 4.06 (ddd, 1 H, J = 9.5, 6.1, 3.3 Hz, H-2), 4.37 (tdd, 1 H, J = 8.1, 5.6, 3.2 Hz, H-5), 5.56 (dd, 1 H, J = 6.1, 3.2 Hz, H-3), 7.44 (t, 2 H, J = 7.6 Hz, Ph), 7.56 (tt, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz, Ph), 8.03 (dd, 2 H, J = 8.2, 1.2 Hz, Ph). ¹³C RMN (75 MHz) δ 13.9 (CH₃), 22.5 (CH₂), 26.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.8 (CH₂-4), 64.6 (CH₂-OH), 75.9 (CH), 77.2 (CH), 77.7 (CH), 81.3 (CH), 128.5 (2 CH Ph), 129.6 (2 CH Ph), 130.1 (C Ph), 133.2 (CH Ph), 165.9 (CO). IR (película): 3435, 3063, 3033, 2930, 2860, 1716, 1603, 1584, 1491, 1453, 1355, 1313, 1274, 1173, 1114, 1069, 1025, 903, 804, 711, 686, 665 cm⁻¹. EM (ES): 315 [M+Na]⁺, 293 [M+H]⁺ (100%).

3.5.1.10. Procedimiento general de oxidación de Swern.

Sobre una disolución fría (-70 °C) de cloruro de oxalilo (3.5 equiv) en CH₂Cl₂ (4 mL/mmol), se añadió gota a gota una disolución de DMSO (5.0 equiv) en CH₂Cl₂ (1 mL/mmol). Esta mezcla se agitó durante 20 minutos mientras la temperatura ascendía hasta -60 °C y se añadió la disolución del alcohol de partida (presecado mediante azeótropo con ciclohexano) en CH₂Cl₂ (8 mL/mmol). Esta mezcla se agitó durante 25 minutos dejando ascender la temperatura hasta -45 °C. A continuación la mezcla se volvió a enfriar a -70 °C y se añadió Et₃N (6.5 equiv). La mezcla se agitó dejando subir la temperatura lentamente hasta que se observó por CCF la desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó con H₂O (5 mL/mmol) y disolución saturada de NH₄Cl (5 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3×5 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

3.5.1.11. Síntesis de (+)-(2S,3S,5R)-3-Fenilcarboniloxi-5-formil-2-pentil-tetrahidrofurano, **56**.^{172a}



A partir de (COCl)₂ (16 μ L, 23 mg, 0.18 mmol, 3.5 equiv) en CH₂Cl₂ (0.72 mL), de DMSO (18 μ L, 20 mg, 0.26 mmol, 5.0 equiv) en CH₂Cl₂ (0.26 mL), 15 mg (0.05 mmol) del

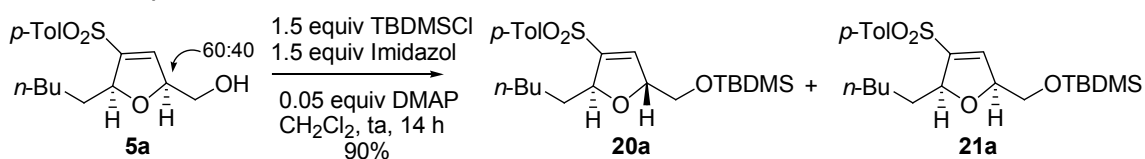
^{172a} Williams, D. R.; Harigaya, Y.; Moore, J. L.; D'sa, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 2641-2644.

alcohol **55** en CH_2Cl_2 (0.4 mL) y de Et_3N (46 μL , 33 mg, 0.33 mmol, 6.5 equiv), según el procedimiento general (1 h 30 min), se obtuvo, tras purificación mediante cromatografía en columna (0-5% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) 11 mg (80%) del aldehído **56** como aceite incoloro.

Datos de **56**: $R_f = 0.27$ (5% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). $[\alpha]_D^{20} = +43.7$ ($c = 1.04$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 1.24-1.48 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.61-1.81 (m, 2 H, CH_2), 2.38 (m, 2 H, CH_2 -4), 4.03 (ddd, 1 H, $J = 7.6, 6.0, 3.4$ Hz, H-2), 4.54 (td, 1 H, $J = 8.3, 1.5$ Hz, H-5), 5.56 (q, 1 H, $J = 3.2$ Hz, H-3), 7.44 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz, Ph), 7.58 (t, 1 H, $J = 7.3$ Hz, Ph), 8.02 (dd, 2 H, $J = 8.5, 1.5$ Hz, Ph), 9.73 (d, 1 H, $J = 1.7$ Hz, CHO). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 13.9 (CH_3), 22.4 (CH_2), 25.9 (CH_2), 29.0 (CH_2), 31.7 (CH_2), 34.6 (CH_2 -4), 74.5 (CH), 80.9 (CH), 83.2 (CH), 128.5 (2 CH Ph), 129.7 (2 CH + C Ph), 133.4 (CH Ph), 165.8 (CO), 202.0 (CHO). IR (película): 2927, 2857, 1723, 1603, 1584, 1453, 1377, 1313, 1272, 1174, 1112, 1027, 760, 711 cm^{-1} . EM (ES): 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.5.2. Síntesis formal del producto natural 49.

3.5.2.1. Síntesis de (+)-(2*S*,5*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-5-pentil-4-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidrofurano, **20a**, y de (-)-(2*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-5-pentil-4-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidrofurano, **21a**.



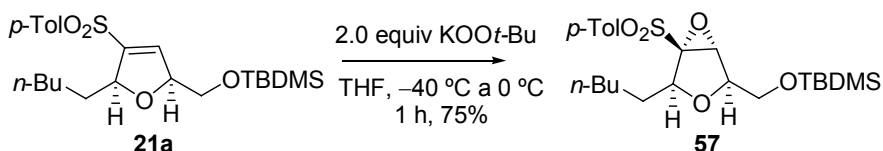
A partir de la mezcla 60:40 de sulfonil dihidrofuranos **5a** (908 mg, 2.80 mmol) en CH_2Cl_2 (1.4 mL), de imidazol (286 mg, 4.20 mmol, 1.5 equiv), de TBDMSCl (633.1 mg, 4.20 mmol, 1.5 equiv) y de DMAP (17 mg, 0.14 mmol, 0.05 mmol), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla de los silil éteres correspondientes que se purificó por cromatografía en columna (70-100% CH_2Cl_2 -hexano) proporcionando 88 mg (7%) de **20a**, 290 mg de **21a** (24%), ambos como aceites incoloros, y 702 mg (57%) de mezcla de ambos. Con dos purificaciones por cromatografía en columna en la misma mezcla de eluyentes se consiguió reducir la fracción mezcla a 20 mg.

Datos de **20a**: $R_f = 0.26$ (90% CH_2Cl_2 -hexano). $[\alpha]_D^{20} = +81.3$ ($c = 2.59$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ -0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), -0.01 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.81 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.82 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 1.10-1.80 (m, 8 H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.43 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.58 (dd, 1 H, $J = 10.6, 5.5$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 3.70 (dd, 1 H, $J = 10.5, 3.9$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 4.85-4.91 (m, 2 H, H-2 + H-5), 6.71 (d, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-3), 7.32 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-HSQC δ -5.54 (CH_3 TBDMS), -5.50 (CH_3 TBDMS), 14.0 (CH_3 *n*-Bu), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 21.6 (CH_3 *p*Tol), 22.5 (CH_2), 23.9 (CH_2), 25.8 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 31.6 (CH_2), 34.5 (CH_2), 64.8 (CH_2 -OTBDMS), 84.6, 85.4 (C-2/C-5), 128.0 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 136.7 (C *p*Tol), 140.1 (CH-3), 144.8, 144.9 (C-4/C

*p*Tol). IR (película): 2930, 2859, 1597, 1464, 1321, 1255, 1157, 837, 814, 779, 707, 667, 592 cm^{-1} . EM (ES): 461 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Datos de **21a**: $R_f = 0.16$ (90% CH_2Cl_2 -hexano). $[\alpha]_D^{20} = -77.3$ ($c = 1.34$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ 0.01 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.02 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.82 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 0.84 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.09-1.80 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 2.43 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.57 (dd, 1 H, $J = 10.3, 5.6$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 3.73 (dd, 1 H, $J = 10.3, 4.4$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 4.79-4.87 (m, 2 H, H-2 + H-5), 6.72 (s, 1 H, H-3), 7.33 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-HSQC δ -5.6 (2 CH_3 TBDMS), 13.9 (CH_3 *n*-Bu), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 21.5 (CH_3 *p*Tol), 22.4 (CH_2), 24.6 (CH_2), 25.7 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 31.4 (CH_2), 34.8 (CH_2), 65.0 (CH_2 -OTBDMS), 84.3, 85.4 (C-2/C-5), 127.9 (2 C *p*Tol), 129.8 (2 C *p*Tol), 136.7 (C *p*Tol), 139.9 (CH-3), 144.8, 145.0 (C-4/C *p*Tol). IR (película): 2952, 2930, 2858, 1622, 1597, 1494, 1464, 1320, 1303, 1255, 1157, 1088, 837, 815, 778, 706, 667, 592 cm^{-1} . EM (ES): 461 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

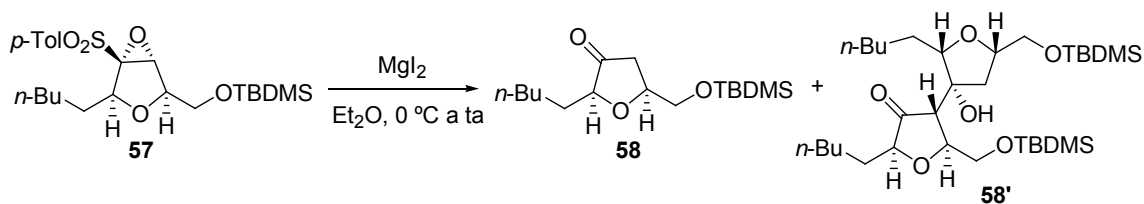
3.5.2.2. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-2-(*terc*-Butildimetilsililoximetil)-3,4-epoxi-5-pentil-4-(*p*-tolilsulfonil)tetrahidrofurano, **57**.



A partir del sulfonil dihidrofurano **21a** (300 mg, 0.68 mmol) en THF (6.8 mL), y de KOOt-Bu (2.0 equiv en 6.8 mL de THF), siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo el sulfonil oxirano **57** como único isómero. Se purificó por cromatografía en columna (50-60% CH_2Cl_2 -hexano) para obtener 230 mg (75%) de **57** como aceite incoloro.

Datos de **57**: $R_f = 0.25$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -37.7$ ($c = 3.83$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ 0.07 (s, 6 H, CH_3 TBDMS), 0.86 (m, 3 H, CH_3 *n*-Bu), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.21-1.99 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 2.44 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.59 (dd, 1 H, $J = 10.7, 7.1$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 3.71 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.3$ Hz, CH_2 -OTBDMS), 3.97-4.04 (m, 2 H, H-2 + H-5), 4.08 (s, 1 H, H-3), 7.35 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.79 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-HSQC δ -5.7 (2 CH_3 TBDMS), 13.9 (CH_3 *n*-Bu), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 21.6 (CH_3 *p*Tol), 22.4 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.7 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 31.1 (CH_2), 32.6 (CH_2), 63.4 (CH_2 -OTBDMS), 65.1 (C-3), 77.7 (CH), 77.9 (C-4), 78.2 (CH), 128.9 (2 C *p*Tol), 129.8 (2 C *p*Tol), 133.9 (C *p*Tol), 145.7 (C *p*Tol). IR (película): 2952, 2929, 2859, 1597, 1494, 1464, 1379, 1334, 1305, 1258, 1149, 1090, 938, 839, 814, 780, 706, 663, 596 cm^{-1} . EM (ES): 477 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.5.2.3. Apertura del sulfonil oxirano **57** con MgI_2 , síntesis de (-)-(2*S*,5*S*)-5-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-2-pentil-3-oxotetrahidrofurano, **58**.



<u>Entrada</u>	<u>Equiv</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Relación</u>
1	3.5	6 h	55:45
2	7.0 + 2.5	4 días	83:17
3	15.0	4 días	80:20

A partir de una disolución del sulfonil oxirano **57** (64 mg, 0.14 mmol) en Et_2O (0.7 mL) y de MgI_2 (2.4 mL de disolución 0.2 M en Et_2O , 0.49 mmol, 3.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (6 h), se obtuvo la cetona **58**, junto con el producto **58'** (que podría ser un único isómero del producto de condensación aldólica). La purificación por cromatografía en columna (0-2% EtOAc-hexano) condujo a 20 mg (50%) de la cetona **58**, a 28 mg de **58'** y a 10 mg de la mezcla de ambos, como aceites incoloros.

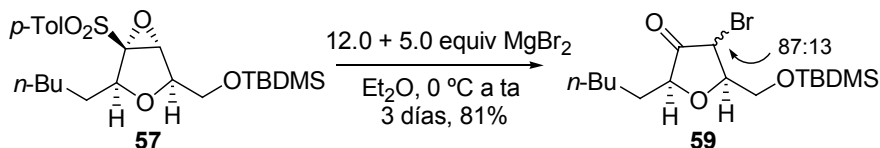
A partir de una disolución del sulfonil oxirano **57** (23 mg, 0.05 mmol) en Et_2O (0.25 mL) y de MgI_2 (1.8 mL de disolución 0.2 M en Et_2O , 0.35 mmol, 7.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (4 días) y con una adición de MgI_2 (0.62 mL, 0.12 mmol, 2.5 equiv) a las 36 h, se obtuvo la cetona **58**, junto con el producto **58'**. La purificación por cromatografía en columna (0-2% EtOAc-hexano) condujo a 14 mg (92%) de la cetona **58**, y 5 mg de la mezcla de **58** y **58'**.

A partir de una disolución del sulfonil oxirano **57** (25 mg, 0.06 mmol) en Et_2O (0.28 mL) y de MgI_2 (4.15 mL de disolución 0.2 M en Et_2O , 0.83 mmol, 15.0 equiv), siguiendo el procedimiento general, se obtuvo la cetona **58**, junto con el producto **58'**. La filtración por cromatografía en columna del crudo (5% EtOAc-hexano) condujo a 15 mg de la citada mezcla.

Datos parciales de **58'**: R_f = 0.27 (10% EtOAc-hexano). 1H RMN (400 MHz) δ 0.06 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.07 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.1 (s, 6 H, 2 CH_3 TBDMS), 0.86 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH_3 *n*-Bu), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.92 (t, 3 H, J = 6.8 Hz, CH_3 *n*-Bu), 1.21-1.78 (m, 16 H, $8 \times CH_2$), 1.88 (dd, 1 H, J = 13.5, 3.3 Hz), 2.53 (dd, 1 H, J = 13.3, 10.0 Hz), 2.79 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 3.54 (m, 2 H, CH_2 -OTBDMS), 3.72-3.84 (m, 3 H), 3.93 (dd, 1 H, J = 11.0, 2.7 Hz), 4.08 (dq, 1 H, J = 9.8, 2.8 Hz), 4.27 (s, 1 H), 4.30 (m, 1 H). ^{13}C RMN (75 MHz) δ -5.5 (CH_3 TBDMS), -5.44 (CH_3 TBDMS), -5.42 (CH_3 TBDMS), -5.28 (CH_3 TBDMS), 14.0 (CH_3 *n*-Bu), 14.1 (CH_3 *n*-Bu), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 22.5, 22.6, 25.0, 25.9 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 25.93 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 26.7, 29.0, 29.7, 31.3, 31.6, 32.1, 40.6, 51.2, 65.1 (CH_2 -OTBDMS), 65.6 (CH_2 -OTBDMS), 75.7, 78.4, 78.5, 81.3, 84.5, 215.8 (CO). IR (película): 2952,

2930, 2859, 1753, 1464, 1388, 1361, 1255, 1108, 1048, 1003, 937, 837, 778 cm^{-1} . **EM** (ES): 624 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 623 $[\text{M}-1+\text{Na}]^+$ (100%), 602 $[\text{M}+1]^+$, 601 $[\text{M}]^+$.

3.5.2.4. Síntesis de (-)-(2S,5R)-4-Bromo-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-2-pentil-3-oxotetrahidrofurano, **59**.



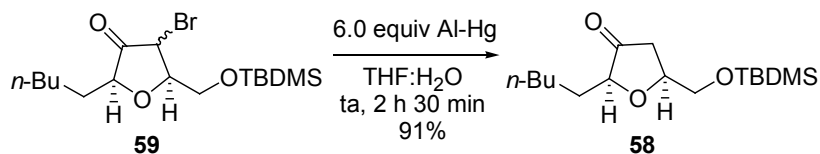
A partir de una disolución del sulfonil oxirano **57** (264 mg, 0.58 mmol) en Et_2O (5.8 mL) y de MgBr_2 (17 mL de disolución 0.41 M en Et_2O , 6.97 mmol, 12.0 equiv, con una segunda adición de 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días), se obtuvo la mezcla 87:13 de bromocetonas **59**. La purificación por cromatografía en columna condujo a 180 mg (81%) de una mezcla 57:43 de **59** como aceite incoloro.

Datos de **59**: $R_f = 0.28$ (5% EtOAc -hexano). $[\alpha]_D^{20} = -56.1$ ($c = 0.70$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.07 (s, 6 H, $2\times\text{CH}_3$ TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.083 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (t, 6 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 0.88 (s, 18 H, *t*-Bu TBDMS), 1.23-1.85 (m, 16 H, $8\times\text{CH}_2$), 3.78 (dd, 1 H, $J = 8.1, 4.4$ Hz), 3.83-4.00 (m, 6 H), 4.05 (dt, 1 H, $J = 9.3, 2.2$ Hz), 4.32 (d, 1 H, $J = 3.9$ Hz, H-4), 4.51 (d, 1 H, $J = 9.3$ Hz, H-4 *min*). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ -5.51 (CH_3 TBDMS), -5.46 (CH_3 TBDMS), -5.41 (CH_3 TBDMS), -5.34 (CH_3 TBDMS), 13.9 (2 CH_3 *n*-Bu), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS *min*), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 22.4 (CH_2), 24.6 (CH_2), 25.4 (CH_2 *min*), 25.8 (6 CH_3 $2\times t$ -Bu TBDMS), 30.9 (CH_2), 31.4 (CH_2 *min*), 31.5 (CH_2), 32.6 (CH_2 *min*), 44.2 (CH-Br), 47.6 (CH-Br *min*), 60.8 (CH_2 -OTBDMS), 63.9 (CH_2 -OTBDMS *min*), 78.4 (CH *min*), 80.2 (CH), 81.4 (CH *min*), 82.8 (CH), 208.4 (CO *min*), 209.3 (CO). **IR** (película): 2955, 2930, 2859, 1770, 1471, 1381, 1361, 1256, 1126, 1102, 1007, 938, 838, 813, 779 cm^{-1} . **EM** (ES): 401, 385 (100%), 381 $[\text{M}+2]^+$, 380 $[\text{M}+1]^+$, 379 $[\text{M}]^+$.

3.5.2.5. Procedimiento general de eliminación de Br con aluminio amalgamado.

Sobre una disolución a temperatura ambiente de la bromocetona en una mezcla 9:1 de THF: H_2O (30 mL/mmol) se añadieron poco a poco pequeñas tiras de papel de aluminio amalgamado (tiras sumergidas durante unos segundos en disolución 10% de HgCl_2 , luego en EtOH y luego en Et_2O). La mezcla se agitó hasta que se comprobó por CCF la desaparición del producto de partida. La mezcla de reacción se filtró a vacío a través de celita lavando con abundante EtOAc , y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en la mezcla adecuada de disolventes.

3.5.2.6. Síntesis de (-)-(2S,5S)-5-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-2-pentil-3-oxotetrahidrofurano, **58**.



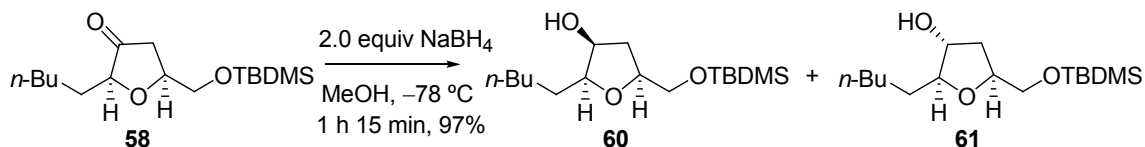
A partir de la mezcla de bromocetonas **59** (160 mg, 0.42 mmol) en la mezcla 9:1 de THF:H₂O (13 mL), y de aluminio amalgamado (68 mg, 2.53 mmol, 6.0 equiv) y siguiendo el procedimiento general (2 h y 30 min) se obtuvo la cetona **58** que se purificó por cromatografía en columna (5-7% EtOAc-hexano) para dar 115 mg (91%) de **58** como aceite incoloro.

Datos de **58**: R_f = 0.26 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -81.2 (c = 1.90). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ 0.06 (s, 6 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, CH₃ TBDMS), 0.88 (t, 3 H, J = 5.9 Hz, CH₃ *n*-Bu), 1.23-1.70 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.41 (dd, 1 H, J = 13.7, 2.4 Hz, H-4), 2.48 (dd, 1 H, J = 13.7, 4.4 Hz, H-4), 3.75 (dd, 1 H, J = 11.1, 3.8 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.78 (dd, 1 H, J = 7.2, 4.3 Hz, H-2), 3.83 (dd, 1 H, J = 11.1, 3.8 Hz, CH₂-OTBDMS), 4.21 (tdd, 1 H, J = 8.8, 7.6, 3.9 Hz, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-HSQC δ -5.4 (CH₃ TBDMS), -5.3 (CH₃ TBDMS), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 22.4 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 31.2 (CH₂), 31.6 (CH₂), 39.0 (CH₂-4), 64.6 (CH₂-OTBDMS), 76.1 (CH-5), 81.5 (CH-2), 216.3 (CO). IR (película): 2959, 2928, 2855, 1761, 1472, 1464, 1409, 1361, 1260, 1094, 1021, 937, 835, 803, 664 cm⁻¹. EM (ES): 323 [M+Na]⁺ (100%), 301 [M+H]⁺.

3.5.2.7. Procedimiento general de reducción con NaBH₄.

Sobre una suspensión fría (-78 °C) de NaBH₄ (2.0 equiv) en MeOH (10 mL/mmol) se adicionó gota a gota la disolución de la cetona en MeOH (10 mL/mmol). La mezcla se agitó a -78 °C hasta que se observó por CCF la desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (2 mL/mmol) y H₂O (2 mL/mmol), se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. A continuación se filtró por columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna.

3.5.2.8. Síntesis de (+)-(2S,3S,5S)-5-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-2-pentil-tetrahidrofuran-3-ol, **61**, y (-)-(2S,3R,5S)-5-(*tert*-Butildimetilsililoximetil)-2-pentil-tetrahidrofuran-3-ol, **60**.



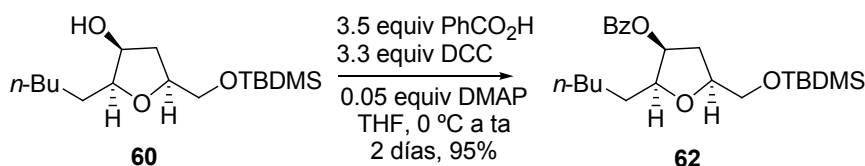
A partir de la cetona **58** (103 mg, 0.34 mmol) en MeOH (3.4 mL) y de NaBH₄ (26 mg, 0.69 mmol, 2.0 equiv) en MeOH (6.8 mL), y siguiendo el procedimiento general se obtuvo una mezcla 83:17 de los alcoholes **60** y **61**. La purificación por cromatografía en columna (1-5%

EtOAc-CH₂Cl₂) de la mezcla condujo a 85 mg (82%) de **60** y a 16 mg (15%) de **61**, ambos como aceites incoloros.

Datos de **60**: $R_f = 0.18$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +31.9$ ($c = 4.78$). **¹H RMN (300 MHz)-COSY** δ 0.09 (s, 6 H, CH₃ TBDMS), 0.85 (t, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.22-1.69 (m, 8 H, 4×CH₂), 1.88 (dd, 1 H, $J = 13.8, 2.6$ Hz, H-4), 2.29 (ddd, 1 H, $J = 14.9, 10.4, 5.0$ Hz, H-4), 3.48 (dd, 1 H, $J = 10.8, 1.4$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.58 (td, 1 H, $J = 6.7, 2.3$ Hz, H-2), 3.72-3.81 (m, 1 H, OH), 3.81 (dd, 1 H, $J = 11.0, 2.0$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.92 (ddd, 1 H, 11.2, 4.9, 2.4 Hz, H-3), 4.13 (d, 1 H, $J = 10.3$ Hz, H-5). **¹³C RMN (75 MHz)-HSQC** δ -5.6 (CH₃ TBDMS), -5.5 (CH₃ TBDMS), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 18.5 (C *t*-Bu TBDMS), 22.6 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.9 (CH₂), 32.1 (CH₂), 37.0 (CH₂-4), 65.5 (CH₂-OTBDMS), 71.4 (CH-3), 77.0 (CH-5), 84.5 (CH-2). **IR** (película): 3448, 2952, 2930, 2859, 1464, 1255, 1089, 837, 779 cm⁻¹. **EM** (ES): 325 [M+Na]⁺, 303 [M+H]⁺ (100%).

Datos de **61**: $R_f = 0.12$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -26.0$ ($c = 1.31$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.04 (s, 6 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.24-1.54 (m, 9 H, 4×CH₂ + OH), 1.83 (ddd, 1 H, $J = 13.1, 6.3, 3.1$ Hz, H-4), 1.99 (ddd, 1 H, $J = 13.2, 8.7, 6.2$ Hz, H-4), 3.62 (m, 2 H, CH₂-OTBDMS), 3.68 (td, 1 H, $J = 6.1, 3.4$ Hz, H-3), 4.04 (da, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-2), 4.15 (tdd, 1 H, $J = 8.8, 6.3, 4.4$ Hz, H-5). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.4 (CH₃ TBDMS), -5.3 (CH₃ TBDMS), 14.0 (CH₃ *n*-Bu), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 22.6 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 31.8 (CH₂), 34.3 (CH₂), 36.9 (CH₂-4), 65.4 (CH₂-OTBDMS), 76.4, 78.3 (CH-3/CH-5), 86.7 (CH-2). **IR** (película): 3379, 2955, 2930, 2854, 1462, 1361, 1254, 1132, 1088, 1001, 836, 775, 757 cm⁻¹. **EM** (ES): 325 [M+Na]⁺ (100%), 303 [M+H]⁺.

3.5.2.9. Síntesis de (+)-(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(*terc*-Butildimetilsililoximetil)-3-fenilcarboniloxi-pentil-tetrahidrofurano, **62**.

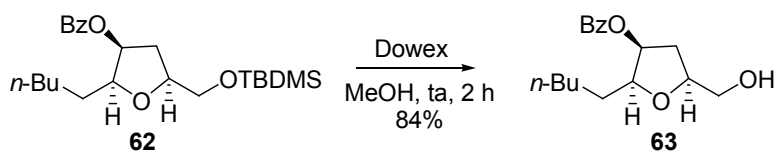


A partir del alcohol **60** (48 mg, 0.15 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL), de ácido benzoico (69 mg, 0.57 mmol, 3.5 equiv), de DCC (108 mg, 0.54 mmol, 3.3 equiv) y de DMAP (1 mg, 0.009 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna (5-10% EtOAc-hexano) para obtener 60 mg (92%) del benzoato **62** como aceite incoloro.

Datos de **62**: $R_f = 0.21$ (5% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +4.8$ ($c = 4.58$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.02 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.05 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.82 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃ *n*-Bu), 0.84 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.22-1.78 (m, 8 H, 4×CH₂), 1.94 (ddd, 1 H, $J = 14.5, 5.6, 2.0$ Hz, H-4), 2.45 (ddd, 1 H, $J = 14.6, 8.3, 6.3$ Hz, H-4), 3.60 (dd, 1 H, $J = 10.3, 6.3$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.78 (dd, 1 H, $J = 10.3, 5.6$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.87 (ddd, 1 H, $J = 9.7, 6.0, 3.7$ Hz, H-2), 4.02

(ddd, 1 H, $J = 14.1, 8.3, 5.7$ Hz, H-5), 5.46 (ddd, 1 H, $J = 5.9, 3.7, 1.7$ Hz, H-3), 7.43 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ph), 7.55 (tt, 1 H, $J = 7.3, 1.6$ Hz, Ph), 8.02 (dd, 2 H, $J = 8.3, 1.3$ Hz, Ph). ^{13}C RMN (75 MHz) δ -5.32 (CH_3 TBDMS), -5.26 (CH_3 TBDMS), 13.9 (CH_3 *n*-Bu), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 22.5 (CH_2), 25.9 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 26.0 (CH_2), 29.2 (CH_2), 31.9 (CH_2), 35.8 (CH_2 -4), 66.1 (CH_2 -OTBDMS), 75.2 (CH), 78.0 (CH), 82.3 (CH), 128.4 (2 CH Ph), 129.6 (2 CH Ph), 130.2 (C Ph), 133.1 (CH Ph), 166.0 (CO). IR (película): 2955, 2929, 2858, 1722, 1601, 1462, 1452, 1361, 1274, 1173, 1113, 1093, 1027, 838, 778, 711 cm^{-1} . EM (ES): 429 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3.5.2.10. Síntesis de (+)-(2S,3S,5S)-3-Fenilcarboniloxi-5-hidroximetil-2-pentiltetrahidrofurano, **63**.^{173c}



A partir del benzoato **62** (30 mg, 0.07 mmol) en MeOH (0.74 mL) y de la resina Dowex (41 mg), siguiendo el procedimiento general y después de purificación por cromatografía en columna (5-10% EtOAc- CH_2Cl_2), se obtuvieron 18 mg (84%) del alcohol **63** como un aceite incoloro.

Datos de **63**: $R_f = 0.12$ (10% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = +33.1$ ($c = 1.49$). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.83 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3 *n*-Bu), 1.20-1.76 (m, 8 H, $4 \times \text{CH}_2$), 1.92 (ddd, 1 H, $J = 14.6, 6.1, 1.7$ Hz, H-4), 1.98 (t ancho, 1 H, $J = 5.9$ Hz, OH), 2.48 (ddd, 1 H, $J = 14.8, 8.7, 6.3$ Hz, H-4), 3.61 (dt, 1 H, $J = 11.3, 5.6$ Hz, CH_2 -OH), 3.75 (ddd, 1 H, $J = 11.2, 4.8, 3.2$ Hz, CH_2 -OH), 3.88 (ddd, 1 H, $J = 9.5, 6.0, 3.6$ Hz, H-2), 4.11 (tdd, 1 H, $J = 8.9, 5.9, 3.2$ Hz, H-5), 5.48 (ddd, 1 H, $J = 6.3, 3.7, 1.7$ Hz, H-3), 7.43 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, Ph), 7.55 (tt, 1 H, $J = 7.3, 1.5$ Hz, Ph), 8.02 (dd, 2 H, $J = 7.1, 1.7$ Hz, Ph). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 14.0 (CH_3 *n*-Bu), 22.5 (CH_2), 26.0 (CH_2), 29.0 (CH_2), 31.8 (CH_2), 35.1 (CH_2 -4), 64.9 (CH_2 -OH), 75.2 (CH), 77.7 (CH), 82.5 (CH), 128.5 (2 CH Ph), 129.5 (2 CH Ph), 130.0 (C Ph), 133.2 (CH Ph), 165.9 (CO). IR (película): 3430, 3063, 3033, 2930, 2860, 1719, 1601, 1584, 1491, 1450, 1358, 1313, 1274, 1173, 1111, 1069, 1025, 903, 804, 709, 686, 668 cm^{-1} . EM (ES): 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^{173c} Gadikota, R. R.; Callam, C. S.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9046-9051.

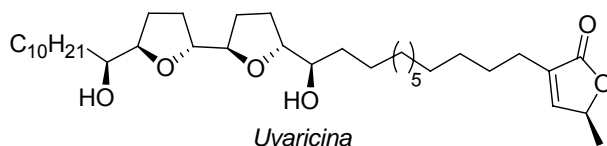
APROXIMACIONES SINTÉTICAS A
ACETOGENINAS

4.1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

4.1.1. Acetogeninas de *Annonaceae*.

Las acetogeninas del género *Annonaceous* constituyen una extensa familia de productos naturales encontrados exclusivamente en las especie de plantas *Annonaceae* que se encuentra ampliamente distribuída en las regiones tropicales y subtropicales.³³ Desde el descubrimiento de las acetogeninas, los estudios fitoquímicos y farmacológicos sobre estas especies se intensificaron enormemente dada la gran variedad de actividades biológicas que mostraron. Antes de 1982, la mayoría de las investigaciones se centraban en un principio en los alcaloides de isoquinolina presentes en esta familia de plantas. El descubrimiento de la primera acetogenina llamada *Uvaricina*¹⁹⁶ (Esquema 4.1.1) en 1982 aislada de la raíz de la *Uvaria acuminata*, y su actividad como agente antileucémico (P-388) *in vivo* reforzó enormemente el interés sobre esta familia.

Esquema 4.1.1



El esqueleto más común de este tipo de compuestos se compone de un derivado de ácido graso (C_{32} o C_{34}) acabado en una γ -lactona. También se encuentran presentes en su estructura funcionalidades oxigenadas como grupos hidroxilo, cetonas, epóxidos, tetrahidrofuranos (THF) y tetrahidropiranos (THP), así como dobles y triples enlaces.

Las acetogeninas muestran un amplio rango de propiedades biológicas tales como citotóxicas, antitumorales, antiparasitarias, pesticidas, antimicrobianas e inmunosupresoras. Los estudios del mecanismo de acción de estos compuestos han demostrado que son los inhibidores más potentes del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial. Aunque no se han llevado a cabo estudios sistemáticos acerca de la biogénesis de estos metabolitos secundarios, se propone que se parte de un ácido graso de cadena larga sobre el que se introduce la γ -lactona terminal. A continuación se produce la oxidación de las unidades

³³ Para revisiones generales de acetogeninas, ver: a) Alali, F. Q.; Liu, X.-X.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 504-540. b) Zafra-Polo, M. C.; Figadère, B.; Gallardo, T.; Tormo, J. D.; Cortes, D. *Phytochemistry* **1998**, 48, 1087-1117. c) Cavé, A.; Figadère, B.; Laurens, A.; Cortes, D. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Herz, W.; Kirby, G. W.; Moore, R. E.; Steglich, W.; Tamm, C., Eds., New York, 1997, 70, 81-288. d) Alali, F. Q.; Rogers, R.; Zang, L.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1998**, 54, 5833-5844. Para una revisión sobre las distintas aproximaciones sintéticas, ver: e) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Battistini, G.; Rassu, G.; Appendino, G. *Chemtracts* **1998**, 803-828. Para una revisión reciente de aislamiento, síntesis y mecanismos de acción de acetogeninas, ver: f) Bermejo, A.; Figadère, B.; Zafra-Polo, M. C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 269-303.

¹⁹⁶ Jolad, S. D.; Hoffman, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R.; Tempesta, M. S.; Kriek, G. R.; Bates, R. B. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3151-3153.

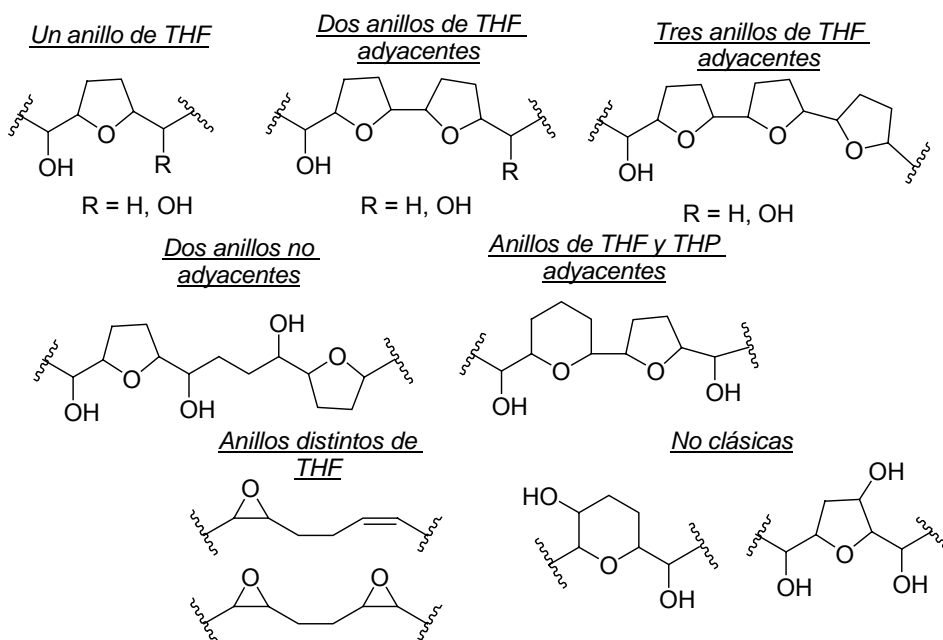
insaturadas presentes en la cadena, seguida de reacciones de apertura y cierre que conducen a las unidades de tetrahydrofurano y/o tetrahidropirano.

Hasta la fecha de publicación de la última revisión sobre esta familia de compuestos (2005), se han descrito 417 compuestos de los cuales 176 son nuevas acetogeninas que han sido añadidas en el periodo comprendido entre 1998 y 2004. Ese dato da una idea del gran interés que existe sobre estos compuestos así como el rápido auge que han mostrado los estudios sobre sus mecanismos de citotoxicidad, los esfuerzos en el aislamiento de nuevos compuestos, su elucidación estructural, así como los esfuerzos en la síntesis total.

- **Clasificación.**

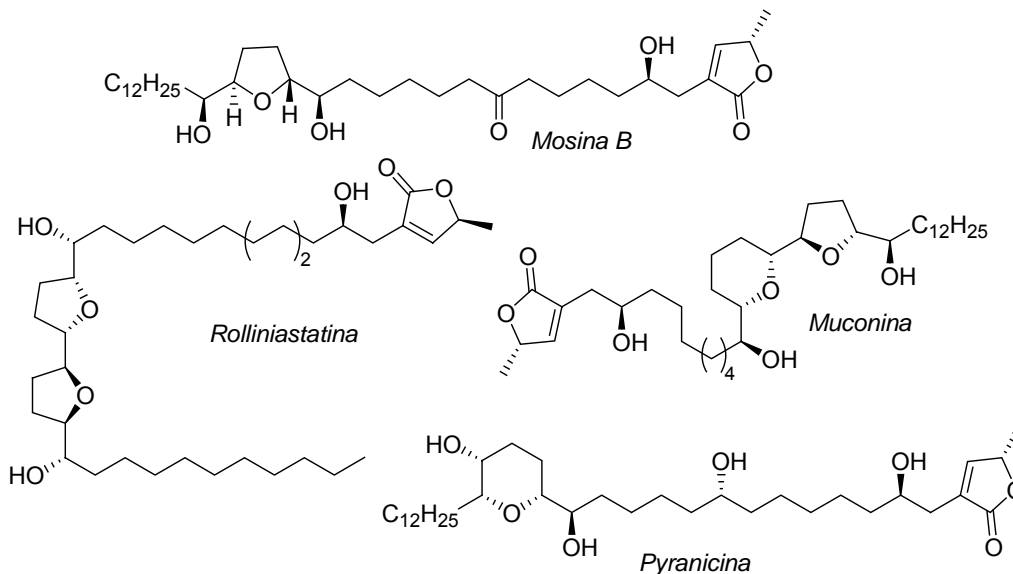
La clasificación de estos compuestos se ha hecho en base a las características estructurales de los mismos (Esquema 4.1.2). De forma general se pueden clasificar en: acetogeninas con un único anillo de THF, acetogeninas con dos o tres anillos de THF adyacentes, acetogeninas con dos anillos no adyacentes (THF-THF o THF-THP), acetogeninas con anillos de THF y THP adyacentes, acetogeninas con anillo diferente a THF y acetogeninas llamadas “no clásicas” que contienen anillos de THF y de THP con grupos hidroxilo en el propio anillo y en posiciones adyacentes.

Esquema 4.1.2

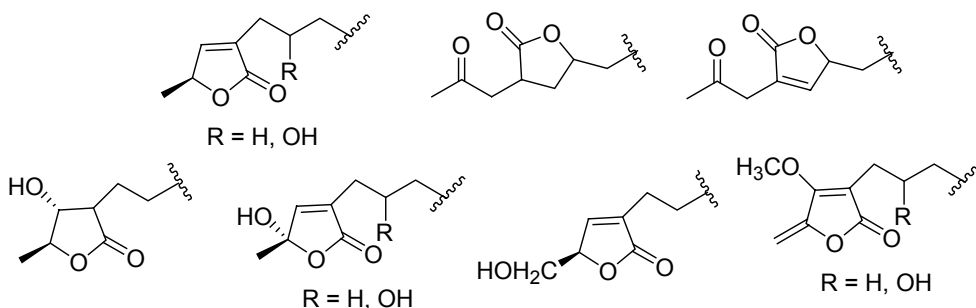


Algunas de las acetogeninas pertenecientes a estos grupos pueden verse en el esquema 4.1.3. Por ejemplo, del grupo de las acetogeninas mono-THF se muestra la *Mosina B* que fue aislada por el grupo de *McLaughlin* de la corteza del árbol *Annona squamosa* y que presentó citotoxicidad frente a células tumorales de páncreas con una potencia 100 veces

Esquema 4.1.3



Esquema 4.1.4



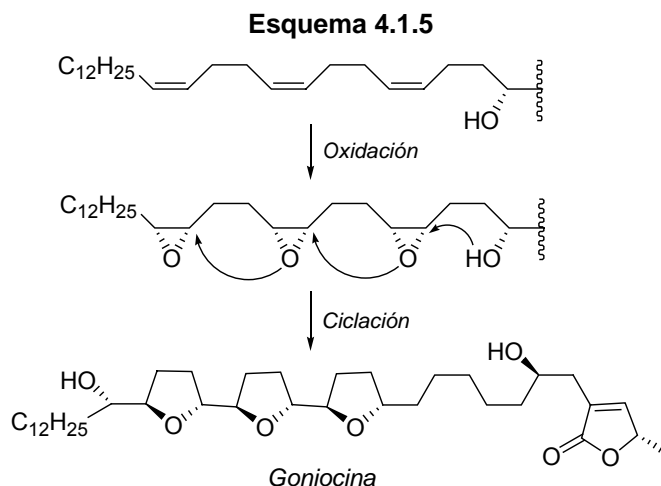
202 Para un estudio reciente de actividad de análogos de *Squamocina* basados en modificaciones de la lactona α,β -insaturada, ver: Duval, R. A.; Poupon, E.; Romero, V.; Peris, E.; Lewin, G.; Cortes, D.; Brandt, U.; Hocquemiller, R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 6248-6257.

En la última revisión de acetogeninas realizada en 2005, se cifra en 417 el número de estos compuestos conocido siendo 40 de ellas lineales, 16 epoxi-acetogeninas, 206 mono-THF, 146 bis-THF, 1 tri-THF y 8 pertenecientes al grupo de las constituidas por anillo de THP.

- **Biogénesis.**

Desde el punto de vista biosintético, se propone que los anillos de THF, THP y los epóxidos se forman a partir de las especies que han podido aislarse con dobles enlaces mediante epoxidación y ciclación.²⁰³ El descubrimiento y aislamiento de precursores (compuestos sin anillos, epóxidos, cetonas, dioles y dobles enlaces), la localización de los dobles enlaces en las posiciones adecuadas, y la semisíntesis de anillos adicionales de THF a partir de acetogeninas que contienen dobles enlaces apoyan esta hipótesis. Los descubrimientos de las *muridieninas* y *chatenaytrieninas*, precursores propuestos para las acetogeninas mono-THF y las bis-THF respectivamente, añaden una nueva evidencia sobre que las acetogeninas derivan de los ácidos grasos lacceroico (C-32) y ghedoico (C-34) por combinación enzimática con una unidad de tres átomos de carbono.²⁰⁴

En el esquema 4.1.5 se muestra la biosíntesis propuesta para la *Goniocina* aislada del *Goniiothalamus giganteus* que posee tres anillos de THF en su estructura.²⁰⁵



Los ácidos grasos mencionados o sus productos esterificados, nunca se han aislado de los extractos realizados de las plantas. Esto parece sugerir que estos ácidos únicamente sirven como intermediarios de corta vida en el proceso biosintético, que son procesados por complejas subunidades enzimáticas y son posteriormente metabolizados para la formación de la γ -lactona, para sufrir después deshidrogenación, epoxidación y ciclación. La secuencia de estos eventos es todavía desconocida.

²⁰³ Gu, Z. M.; Zhao, G. X.; Oberlies, N. H.; Zeng, L.; McLaughlin, J. L. *Recent Advances in Phytochemistry*, Plenum Press: New York. **1995**; Vol. 29, pp 249-310.

²⁰⁴ Gleye, C.; Raynaud, S.; Hocquemiller, R.; Laurens, A.; Fourneau, C.; Serani, L.; Laprévote, O.; Roblot, F.; Leboeuf, M.; Fournet, A.; De Arias, A. R.; Figadère, B.; Cavé, A. *Phytochemistry* **1998**, 47, 749-754.

²⁰⁵ Gu, Z.-M.; Fang, X.-P.; Zeng, L.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5367-5368.

- **Citotoxicidad y actividad antitumoral.**

Las acetogeninas de *Annonaceae* son compuestos muy interesantes desde el punto de vista biológico por su bien conocida actividad citotóxica. De hecho, la *Uvaricina* (primer compuesto de la familia aislado) fue anunciado como un nuevo agente antitumoral. Desde entonces, las acetogeninas han sido consideradas como prometedores candidatos para una nueva generación de fármacos contra tumores resistentes a la quimioterapia.²⁰⁶ Sin embargo, después de más de veinte años y de numerosos estudios sobre diversos aspectos, parece que las acetogeninas siguen siendo “potenciales” candidatos. Aunque veinte años de espera parece mucho tiempo, es cierto que solo en los últimos años ha sido cuando el conocimiento de los procesos involucrados en la muerte de las células tumorales ha experimentado un gran progreso.

En 1991, el complejo mitocondrial I (NADH:ubiquinona oxidoreductasa) de la cadena respiratoria mitocondrial fue identificado como la enzima objetivo de las acetogeninas.²⁰⁷ El complejo I juega un importante papel dentro del mantenimiento de la función bioenergética de la célula llevando a cabo la síntesis de ATP. Su relevancia para la función general celular queda demostrada dada su implicación en la patogénesis de un amplio espectro de enfermedades degenerativas en humanos, en las que incluso una pequeña disminución en la actividad del complejo I provoca dramáticos efectos a nivel celular.²⁰⁸

Unos años más tarde, las acetogeninas fueron caracterizadas como unos de los inhibidores más potentes (son efectivas en concentración nanomolar) del complejo I, y también como inhibidores de NADH oxidasa encontrada en la membrana plasmática de células tumorales. Ambas acciones conllevan la privación de ATP para la célula y conduce a procesos de apoptosis.²⁰⁹

De todas formas, todavía se desconoce el modo concreto de complejación de las acetogeninas con sus proteínas objetivo.

- **Síntesis de acetogeninas.**

Debido a su enorme diversidad estructural y a sus numerosas propiedades biológicas, son muchos los autores que han trabajado y trabajan en síntesis total y aproximaciones sintéticas de acetogeninas.²¹⁰ Por ejemplo, entre 1998 y 2005 más de 60 síntesis totales de

²⁰⁶ Oberlies, N. H.; Croy, V. L.; Harrison, M. L.; McLaughlin, J. L. *Cancer Lett.* **1997**, *15*, 73-79.

²⁰⁷ a) Londerhausen, M.; Leicht, W.; Lieb, F.; Moeschler, H.; Weiss, H. *Pestic. Sci.* **1991**, *33*, 427-438. Para un estudio reciente sobre la inhibición del complejo mitocondrial I de derivados de acetogeninas, ver: b) Ichimaru, N.; Yoshinaga, N.; Nishioka, T.; Miyoshi, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1127-1139.

²⁰⁸ Leonard, J. V.; Schapira, A. H. V. *Lancets*, **2000**, *355*, 299-304.

²⁰⁹ a) Decaudin, D.; Marzo, I.; Brenner, C.; Kroemer, G. *Int. J. Oncol.* **1998**, *12*, 141. b) Wolvetang, E.; Johnson, K. L.; Kramer, K.; Linnane, A. W. *FEBS Lett.* **1994**, *339*, 40-44.

²¹⁰ a) Figadère, B. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 359-380. b) Hoppe, R.; Scharf, H. D. *Synthesis*, **1995**, 1447-1464. c) B. Figadère y A. Cavé, Stereoselective synthesis of acetogenins of *Annonaceae*: A new class of bioactive polyketides, in *Studies in Natural Products Chemistry*, ed. Atta-ur-Rahman, vol. 18,

todo tipo de acetogeninas han aparecido descritas en la bibliografía ilustrando el gran interés existente en esta familia de productos naturales. Se han utilizado aproximaciones convergentes, lineales y biomiméticas. Se han basado en el uso de productos de partida quirales (aminoácidos, azúcares, ácido tartárico, etc.), y en reacciones asimétricas (epoxidación y/o dihidroxilación de Sharpless, eterificación distereoselectiva de Williamson, etc.). También se han llevado a cabo semisíntesis de acetogeninas, así como síntesis de derivados de acetogeninas (aminas, ésteres, acetogeninas glicosiladas, etc.), preparación de análogos estructurales y miméticos simplificados. También se han llevado a cabo numerosos trabajos sintéticos que han permitido la determinación estructural de acetogeninas dada la dificultad de la elucidación partiendo de los datos espectroscópicos de los productos naturales.

Se resumen a continuación brevemente algunas síntesis totales de acetogeninas que tienen relevancia para la discusión de este capítulo. Dado que el trabajo realizado en este campo es tremendamente amplio, se ha prestado especial atención a la síntesis de acetogeninas pertenecientes al grupo que contiene un único anillo de tetrahidrofurano en su estructura. También se ha intentado recoger aquellas aproximaciones sintéticas en las que se emplearon estrategias similares a las recogidas en esta memoria o utilizaron fragmentos parecidos.

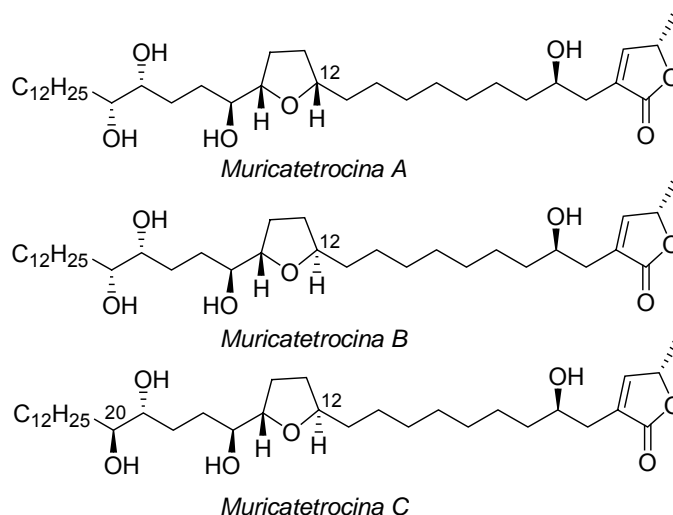
Como se comentará más adelante uno de los objetivos originales de la presente tesis era la aproximación sintética a acetogeninas del tipo *Muricatetrocina*. En 1993, *McLaughlin y col.* publicaron el aislamiento de dos nuevas acetogeninas del tipo mono-THF de la planta *Annona muricata* y fueron llamadas *Muricatetrocina A* y *B*.²¹¹ Estos dos productos naturales son epímeros en el C-12 y poseen respectivamente anillos de THF *cis* y *trans*. Tres años después, el mismo grupo describió el aislamiento de otra acetogenina a la que llamaron *Muricatetrocina C* (epímero en el C-20 de la *Muricatetrocina B*) de las hojas de la *Rollinia mucosa*.²¹² Este último producto natural presentó una potente actividad de inhibición frente al adenocarcinoma de próstata PC-3, frente al carcinoma pancreático PACA-2 y el carcinoma de hígado A-549. Las estructuras de los tres productos naturales se muestran en el esquema 4.1.6.

Elsevier, Amsterdam, 1996, pp. 193-227. c) Marshall, J. A.; Hinkle, K. W.; Hagedorn, C. E. *Isr. J. Chem.* **1997**, 37, 97-107. d) ref. 33e.

²¹¹ Rieser, M. J.; Fang, X.-P.; Anderson, J. E.; Miesbauer, L. R.; Smith, D. L.; MacLaughlin, J. L. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2433-2444.

²¹² Shi, G.; Gu, Z.; He, K.; Wood, K.; Zeng, L.; Ye, Q.; MacDougall, J.; MacLaughlin, J. L. *Biorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 1281-1286.

Esquema 4.1.6

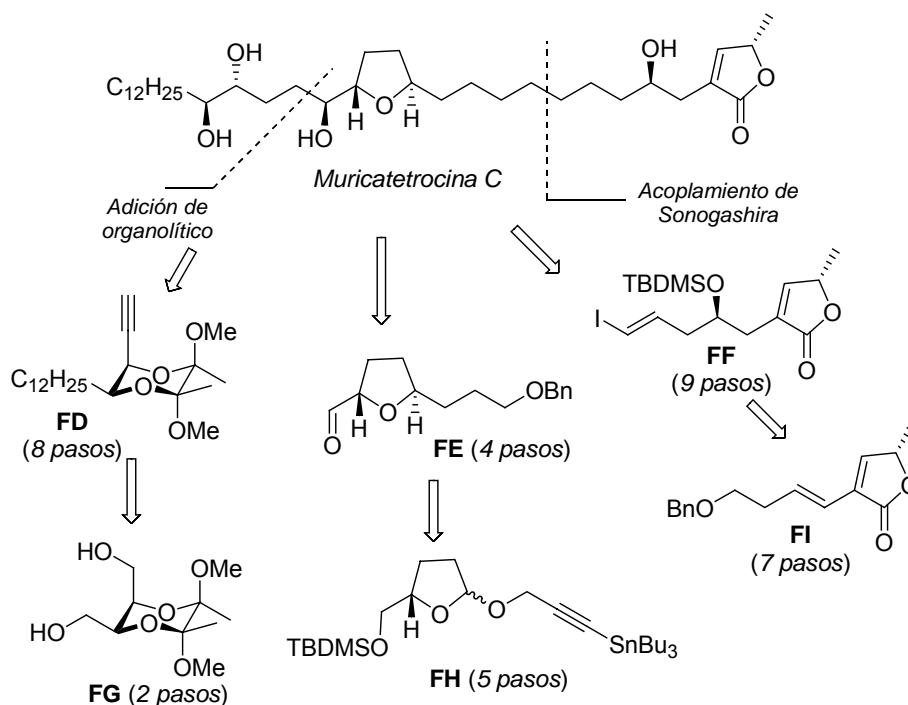


En el año 2000 aparecieron publicadas las síntesis totales de los tres productos naturales. El grupo de Koert publicó la síntesis de las *Muricatetrocinas A* y *B*,²¹³ en la que los fragmentos de THF fueron sintetizados con las configuraciones deseadas mediante una adición enantioselectiva de un diorganozinc sobre un aldehído quiral en presencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, seguida de ciclación de Williamson.²¹⁴ En el esquema 4.1.7 se muestra resumida la síntesis de *Muricatetrocina A* que comienza con la preparación del fragmento de THF **EX**. Para la síntesis del análogo *trans* que conduciría a la *Muricatetrocina B* bastaría con cambiar el ligando diamino en la reacción inicial del diorganozinc con el aldehído. Una reacción de Wittig de la sal de fosfonio **EY** con el aldehído **EZ** (sintetizado a partir de ácido acetoacético y óxido de (*S*)-propileno)^{19b} condujo al intermedio **FA** que se transformó en tres pasos en el aldehído **FB**. Partiendo de 3-butin-1-ol en siete pasos se llega al fragmento **FC** precursor de la cadena lateral izquierda de la *Muricatetrocina*. Una dihidroxilación de Sharpless introduce los dos estereocentros de este fragmento **FC** que se une a **FB** mediante formación de organometálico y adición sobre el aldehído. Los dos productos resultantes se separaron y se terminó la síntesis total con el diastereómero correcto mediante eliminación de los grupos protectores.

²¹³ Bäurle, S.; Peters, U.; Friedrich, T.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2207-2217.

²¹⁴ a) Berninger, J.; Koert, U.; Eisenberg-Höhl, C.; Knochel, P. *Chem. Ber.* **1995**, 128, 1021-1028. b) Bäurle, S.; Hoppen, S.; Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1263-1266.

Esquema 4.1.8



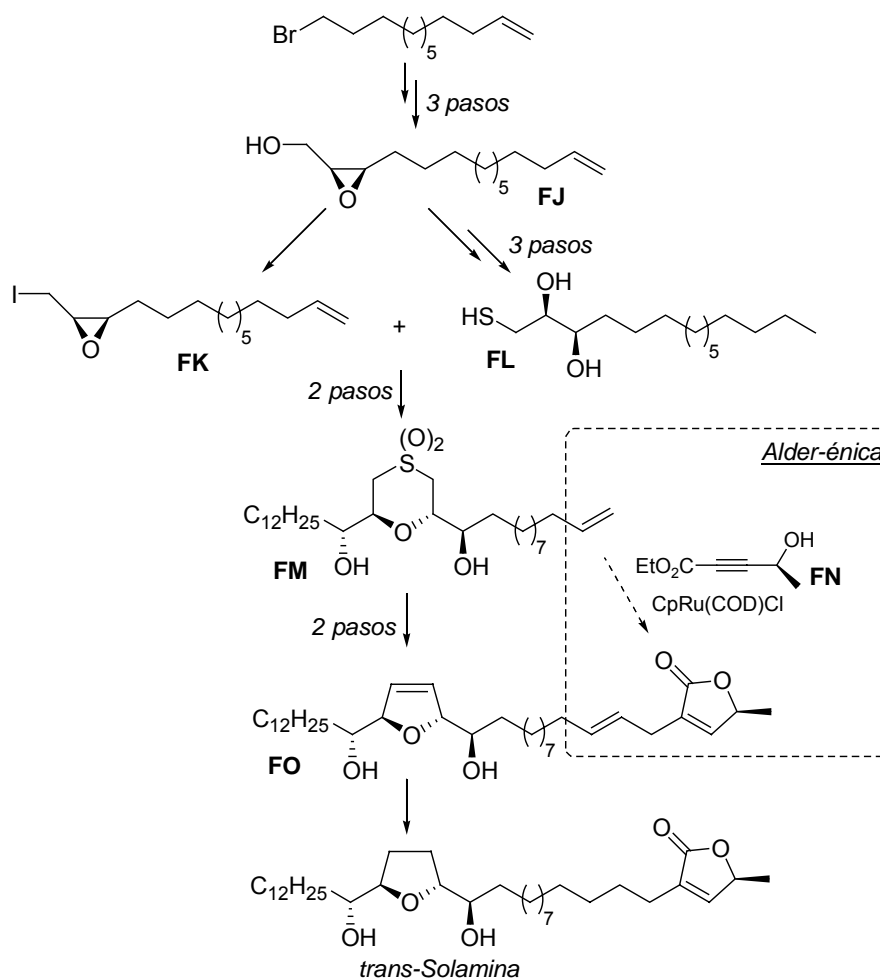
Otras de las acetogeninas más estudiadas dentro de las que contienen un único anillo de THF, son las *Solaminas*. La llamada *trans-Solamina* fue aislada y caracterizada en 1991.²¹⁸ Pocos años después aparecieron las primeras síntesis totales de este producto natural.²¹⁹ Por ejemplo, en 1994 el grupo de Trost describió su síntesis en la que partiendo de un intermedio común **FJ** (proveniente de una epoxidación asimétrica de Sharpless) se sintetizaban dos fragmentos **FK** y **FL** (que se obtiene por transposición de Payne).^{221c} Ambos fragmentos que serían luego ensamblados en condiciones básicas proporcionaron el intermedio **FM** que mediante un proceso Ramberg-Bäcklund proporcionó el anillo de dihidrofurano de **FO**. La formación de la butenolida se realizó a partir del alqueno terminal y del alcohol propargílico **FN** mediante una reacción Alder-énica en presencia de un catalizador de Ru. La hidrogenación selectiva²²⁰ (sin afectar a la butenolida) con el catalizador de Wilkinson de los dos dobles enlaces de **FO** condujo al producto natural.

²¹⁸ Mynt, S. H.; Cortes, D.; Laurens, A.; Hocquemiller, Leboeuf, M.; Cavé, A.; Cotte, J.; Quero, A.-M. *Phytochemistry* **1991**, 30, 3335-3338.

²¹⁹ a) Sinha, S. C.; Keinan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4891-4892. b) Makabe, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1975-1981. c) Trost, B. M.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7459-7460. d) Kuriyama, W.; Ishigami, K.; Kitahara, T. *Heterocycles* **1999**, 50, 981-988. e) Prestat, G.; Baylon, C.; Heck, M.-P.; Grasa, G. A.; Nolan, S. P.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5770-5773.

²²⁰ Ireland, R. E.; Bey, P. *Org. Synth.* **1974**, 53, 63.

Esquema 4.1.9



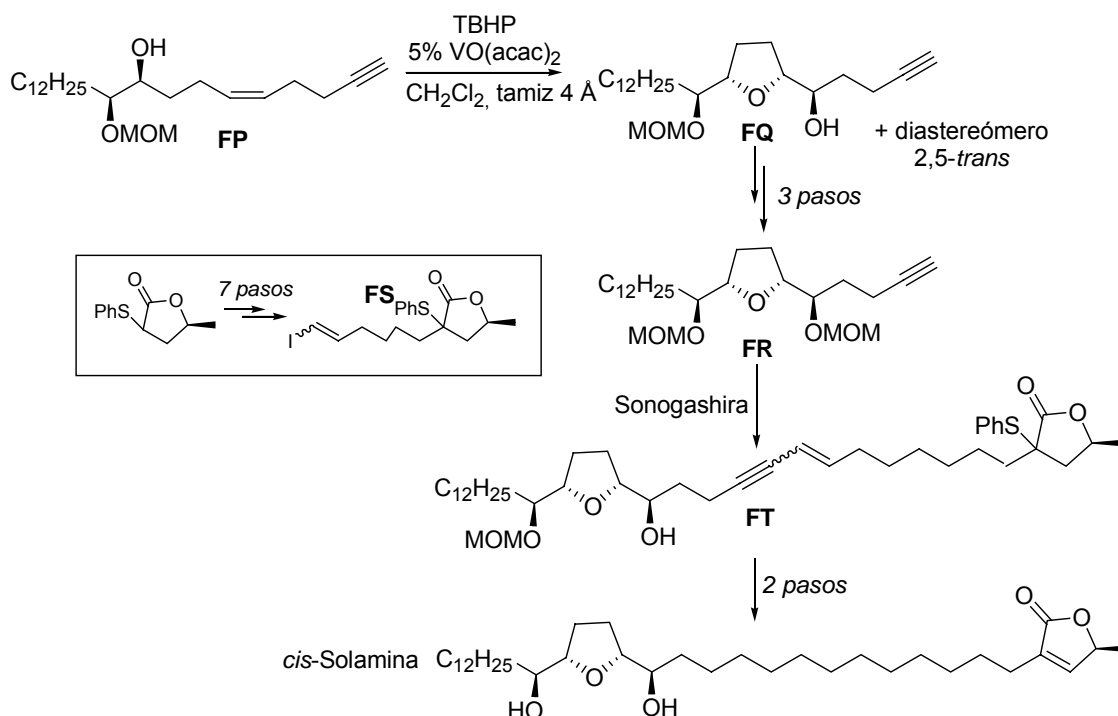
La *cis*-Solamina se aisló en 1998 de la raíz del árbol tropical *Annona muricata*.²²¹ En los últimos años este producto natural ha sido objeto de numerosos estudios. En el año 2002 aparecieron síntesis totales del producto natural así como de algunos de sus diastereómeros. La aproximación de *Makabe y col.*²²² se basaba en la construcción del anillo de THF mediante epoxidación diastereoselectiva catalizada por $\text{VO}(\text{acac})_2$ del intermedio avanzado **FP** (obtenido en tres pasos a partir de la acetogenina *Muricatacina*)²²³ seguida de ciclación del alcohol bis-homoalílico para dar como producto mayoritario (89:11) el diastereómero buscado **FQ**. Mediante manipulación de grupos protectores sobre los grupos hidroxilo en posiciones adyacentes al heterociclo se consiguió la separación de diastereómeros. El acoplamiento de Sonogashira del alquino **FR** y el ioduro vinílico **FS** proporcionó el enino **FT** que mediante hidrogenación y generación del doble enlace de la butenolida (oxidación de sulfuro a sulfóxido y pirólisis) condujo al producto natural.

²²¹ Gleye, C.; Duret, P.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 576-579.

²²² a) Makabe, H.; Hattori, Y.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1083-1085. b) Makabe, H.; Hattori, Y.; Kimura, Y.; Konno, H.; Abe, M.; Miyoshi, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10651-10657.

²²³ Makabe, H.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Biosci. Biotech. Biochem.* **1993**, *57*, 1028.

Esquema 4.1.10

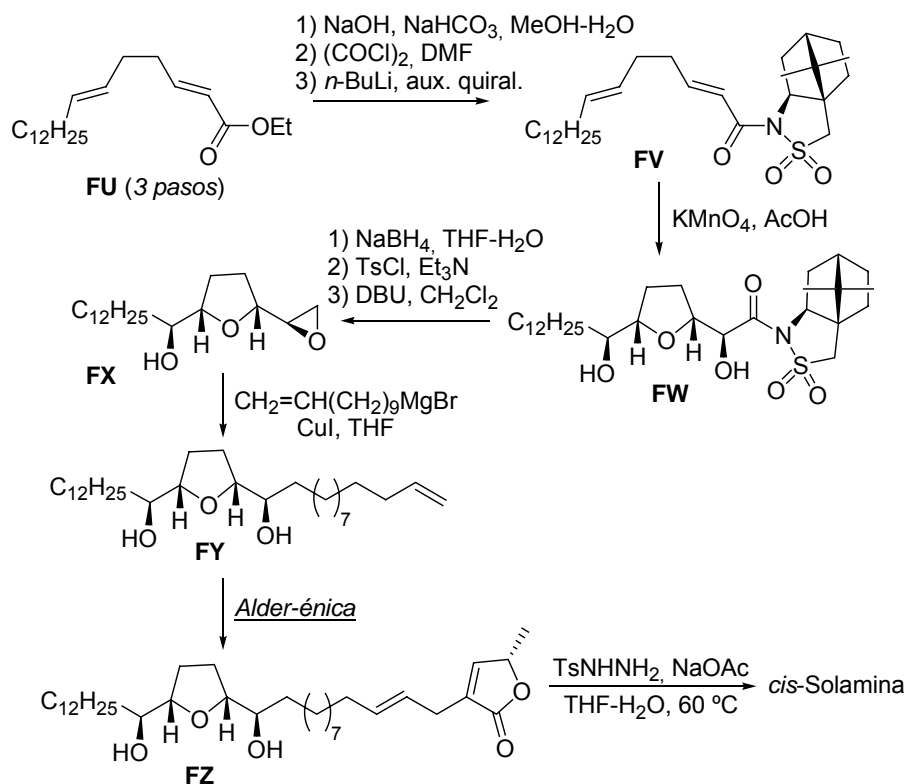


La aproximación a la *cis*-Solamina del grupo de Brown y col. incluye la ciclación diastereoselectiva sobre un 1,5-dieno promovida por permanganato para la construcción del anillo de tetrahydrofurano.²²⁴ Partiendo del 1,5-dieno **FU**, en tres pasos se introduce el auxiliar quiral para obtener el intermedio **FV** sobre el que se realiza la ciclación oxidante con KMnO₄ que proporciona el tetrahydrofurano **FW** (diastereómero mayoritario en relación 10:1) con cuatro de los cinco estereocentros presentes en el producto natural. El auxiliar quiral se eliminó por reducción con NaBH₄ y el 1,2-diol resultante se transformó en el oxirano **FX** por tosilación y tratamiento básico. La adición del Grignard catalizada por CuI sobre el oxirano condujo al intermedio avanzado **FY** que se transformó en el producto natural por formación de la butenolida siguiendo la aproximación de Trost ya comentada (reacción Alder-énica) y reducción selectiva del doble enlace de la cadena esta vez con diimida (generada *in situ* a partir de tosilhidrazina).²²⁵

²²⁴ a) Cecil, A. R. L.; Brown, R. C. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3715-3718. b) Cecil, A. R. L.; Hu, Y.; Vicent, M. J.; Duncan, R.; Brown, R. C. D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3368-3374.

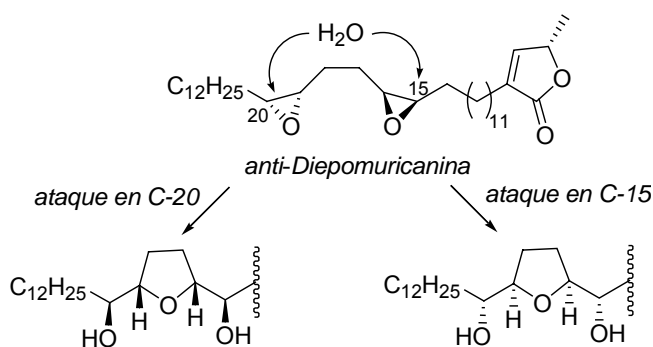
²²⁵ Marshall, J. A.; Chen, M. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 5996-6000.

Esquema 4.1.11



Estas importantes acetogeninas siguen siendo motivo de estudio.²²⁶ Recientemente un estudio llevado a cabo por *Brown y col.* ha demostrado que la *cis*-Solamina aislada de su fuente natural es una mezcla de dos diastereómeros tetraepiméricos.²²⁷ En el mismo estudio se plantea que las acetogeninas bis-epóxido aisladas de la misma planta *anti*-diepomuricanina y *sin*-diepomuricanina, podrían ser los precursores biosintéticos de las *Solaminas* por ataque de H₂O a los carbonos 15 o 20.

Esquema 4.1.12



Ya se ha comentado en este capítulo que existe un grupo menos numeroso de acetogeninas llamadas “no clásicas” que poseen un grupo hidroxilo en el anillo de éter cíclico

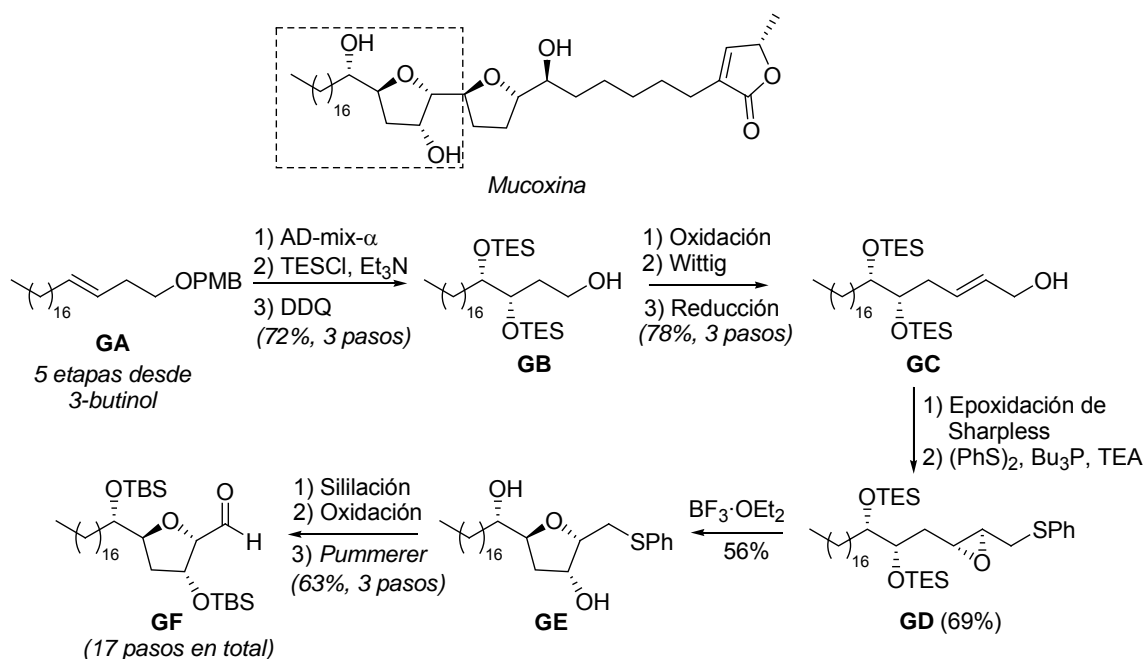
²²⁶ Göksel, H.; Stark, C. B. W. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3433-3436.

²²⁷ Hu, Y.; Cecil, A. R. L.; Frank, X.; Gleye, C.; Figadère, B.; Brown, R. C. D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1217-1219. Para un estudio anterior sobre aspectos similares, ver: Gleye, C.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Laurens, A.; Laprévote, O.; Barros, S.; Figadère, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3161-3164.

(bien THF o THP). Recientemente en un trabajo del grupo de *Borhan*²²⁸ en el que se describe la síntesis de la estructura propuesta para la acetogenina *Mucoxina*, se pone de manifiesto que la síntesis de estos fragmentos no es trivial y requiere en la mayoría de los casos un buen número de etapas.

Por guardar relación con el tipo de productos que se describen en la presente memoria, se muestra en el esquema 4.1.13 la síntesis del fragmento **GF** que forma parte de una de las dos unidades de THF presentes en el producto natural. Los estereocentros oxigenados fueron introducidos mediante dihidroxilación asimétrica (en **GA**) y epoxidación asimétrica de Sharpless (en **GC**). El tratamiento de **GD** con exceso de ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) condujo a la desililación seguida de ciclación para dar el anillo de tetrahidrofurano 2,5-*trans* del intermedio **GE**. En tres etapas más se llegó al fragmento **GF** sobre el que se introdujo la cadena que originaría el otro anillo de tetrahidrofurano que conforma la estructura propuesta para la *Mucoxina*.

Esquema 4.1.13



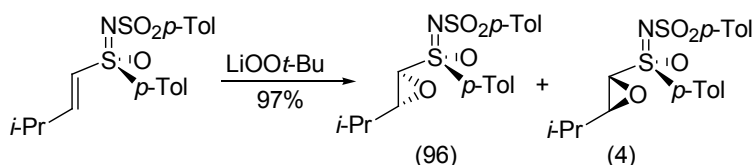
²²⁸ Narayan, R. S.; Borhan, B. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1416-1429.

4.1.2. Antecedentes del grupo de trabajo.

4.1.2.1. Epoxidación nucleófila de sulfóxidos y sulfonas vinílicas, hidroxi sulfinil dienos y sulfinil dihidrofuranos.

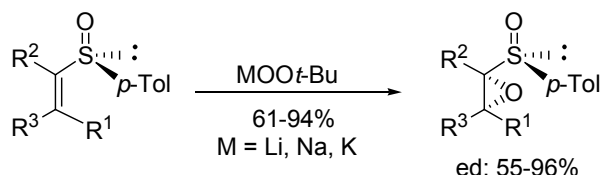
La reacción de epoxidación nucleófila de sulfóxidos y sulfonas vinílicas es un proceso ampliamente estudiado. Los primeros ejemplos significativos de epoxidación nucleófila diastereoselectiva fueron descritos por *Jackson y col.* sobre *N*-tosil vinil sulfoximinas racémicas.²²⁹ El tratamiento de estos sustratos con LiOO*t*-Bu condujo a los oxiranos correspondientes con buenos rendimientos y alta selectividad geométrica y facial (Esquema 4.1.14).

Esquema 4.1.14



Más tarde, en nuestro grupo se llevaron a cabo diferentes estudios sobre esta reacción. En primer lugar, se pudo determinar que el tratamiento de sulfóxidos vinílicos sencillos enantioméricamente puros con diferentes peróxidos metalados (MOO*t*-Bu, M = Li, Na, K) conducía mayoritariamente a los correspondientes sulfinil oxiranos con buenos rendimientos y excelente selectividad diastereofacial.²² La selectividad observada, se justificó en base a efectos de coordinación y estereoelectrónicos que dirigen la entrada del reactivo.

Esquema 4.1.15



Poco después el grupo de *Jackson* amplió estos primeros estudios a sulfonas vinílicas racémicas que poseían un estereocentro oxigenado en posición alílica, tanto en posición α ²³⁰ como en posición γ .²³¹ Con los dos tipos de sustratos el proceso transcurrió con rendimientos de moderados a buenos y alta selectividad diastereofacial y quedaba patente el alto poder de

²²⁹ a) Bailey, P. L.; Clegg, W.; Jackson, R. F. W.; Meth-Cohn, O. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 200-202. b) Bailey, P. L.; Clegg, W.; Jackson, R. F. W.; Meth-Cohn, O. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 343-350. c) Briggs, A. D.; Jackson, R. F. W.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. J.; Kelly, J.; Brown, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6945-6948. d) Briggs, A. D.; Jackson, R. F. W.; Brown, P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3359-3363.

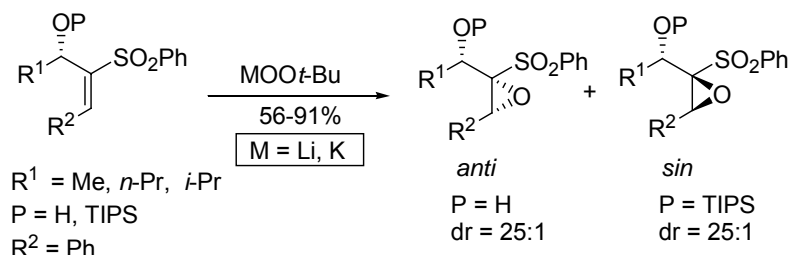
²² a) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3586-3587. b) Fernández de la Pradilla, R.; Castro, S.; Manzano, P.; Martín-Ortega, M.; Priego, J.; Viso, A.; Rodríguez, A.; Fonseca, I. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4954-4966.

²³⁰ Jackson, R. F. W.; Standen, S. P.; Clegg, W.; McCamley, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 141-148.

²³¹ Jackson, R. F. W.; Standen, S. P.; Clegg, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 149-153.

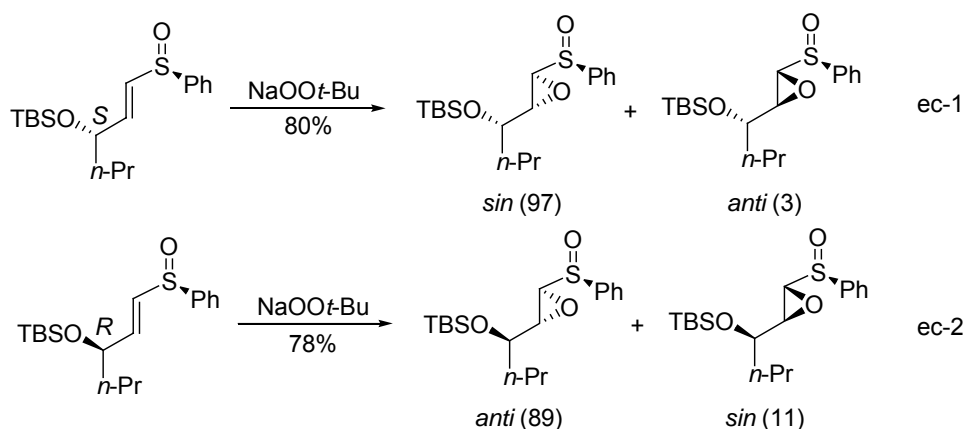
estereocontrol del estereocentro oxigenado en este tipo de reacciones. En el esquema 4.1.16 se muestra un ejemplo de estos trabajos en los que puede verse como se invierte la selectividad *anti* de la epoxidación cuando el grupo hidroxilo se encuentra sililado para dar mayoritariamente el producto *sin*.

Esquema 4.1.16

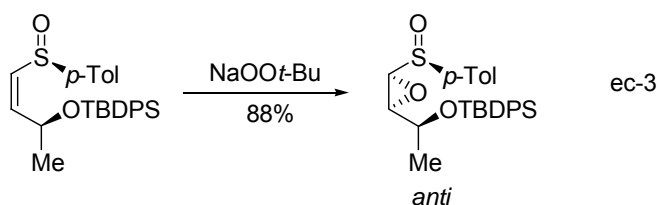


En nuestro grupo, se estudió en profundidad la influencia en el control diastereofacial del grupo sulfinilo respecto al estereocentro alílico con α -hidroxialquil y γ -sililoxi vinil sulfóxidos con MOOt-Bu ($M = \text{K}, \text{Na}$).²³ Para los γ -sililoxi vinil sulfóxidos de geometría *E* se pudo concluir que era el sulfóxido el principal elemento de estereocontrol en la epoxidación (Esquema 4.1.17, ec-1).^{23a,c} En los diastereómeros (*S*) (ec-1), se obtenía prácticamente como único isómero el epóxido *sin* ya que el sulfinilo reforzaba la tendencia del estereocentro oxigenado (“*matched*”). Sin embargo para los diastereómeros (*R*) (ec-2), se invertía la selectividad diastereofacial obteniéndose los epóxidos *anti* de forma mayoritaria. En los sustratos de geometría *Z* se observó control total del sulfóxido para ambos diastereómeros (ec-3).

Esquema 4.1.17

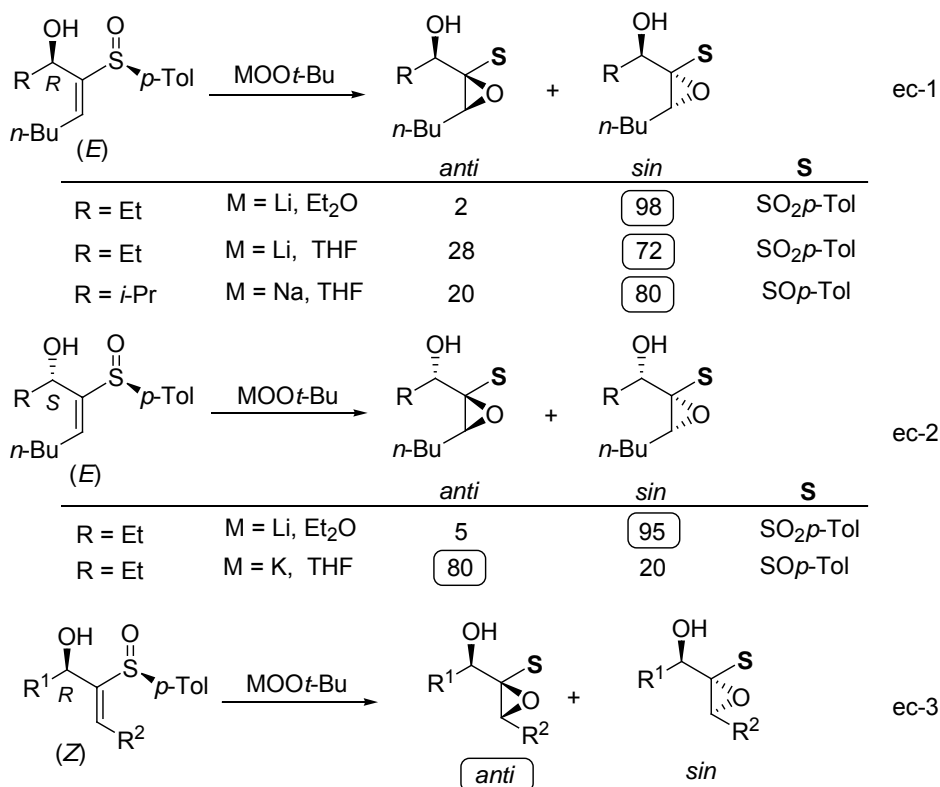


²³ a) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Priego, J.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6793-6796. b) Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M.; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177. c) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez-Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4797-4805.



Los resultados del estudio sobre los α -hidroxialquil vinyl sulfóxidos fueron más complejos puesto que se comprobó que influían más factores (Esquema 4.1.18).^{23b} El tipo de peróxido metalado empleado ($\text{MOO}t\text{-Bu}$), y el disolvente de la reacción (THF o Et_2O) influyeron tanto en el grado de sobreoxidación final del sulfinil oxirano como en el curso estereoquímico del proceso. Para los sustratos de geometría *E* en el alqueno y configuración *R* en posición alílica se observó que bajo diferentes condiciones los productos mayoritarios obtenidos eran los *sin* (ec-1). Sin embargo para los diastereómeros de configuración *S* había inversión de la selectividad según el disolvente empleado y el metal empleado como contraión (ec-2). Los sustratos de geometría *Z* en el doble enlace proporcionaron como productos mayoritarios los epóxidos *anti* siendo el grupo hidroxilo el que dirige la estereoselectividad del proceso (ec-3).

Esquema 4.1.18

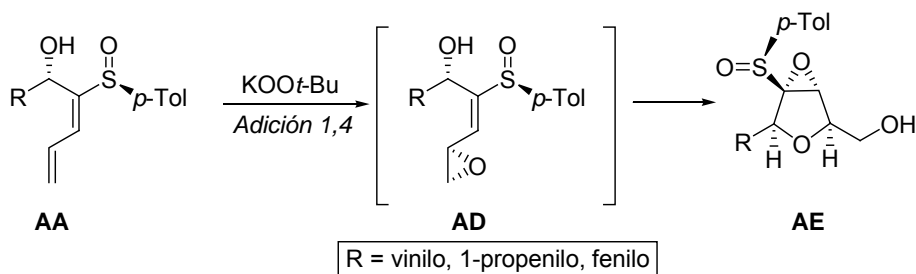


En base a estos resultados y a la versatilidad sintética de los sulfinil y sulfonil oxiranos obtenidos, se decidió aplicar esta metodología a la obtención de compuestos oxigenados más funcionalizados. Ya se ha comentado en el capítulo 2 que cuando se extendió el estudio sobre

^{23b} Fernández de la Pradilla, R.; Fernández, J.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Tortosa, M; Viso, A.; Martínez-Ripoll, M.; Rodríguez, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8166-8177.

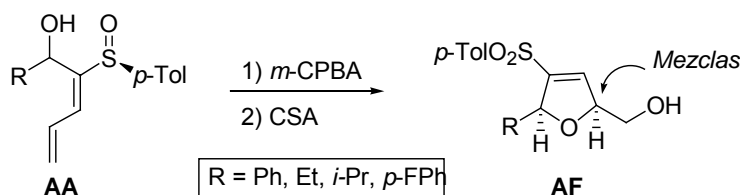
hidroxi sulfinil dienos **AA** se produjo la formación de epoxi tetrahidrofuranos en un solo paso de reacción de forma altamente selectiva aunque con rendimientos bajos a través de una adición conjugada 1,4 del peróxido metalado sobre el dieno y posterior ciclación 5-exo (Esquema 4.1.19).^{27a} De esta forma se obtuvieron los 2,5-*cis* sulfinil oxiranil tetrahidrofuranos **AE** como productos mayoritarios de reacción con sustituyentes R tanto de naturaleza aromática como alquílica.

Esquema 4.1.19



Se ha explicado también en el capítulo anterior, que dentro de los estudios realizados sobre los hidroxi sulfinil dienos del tipo **AA**, el tratamiento de estos con *m*-CPBA y CSA condujo a sulfinil dihidrofuranos **AF** con gran variedad de sustituyentes R (Esquema 4.1.20).^{23d}

Esquema 4.1.20



Los sulfinil dihidrofuranos **AF** tanto de la serie 2,5-*cis* como de la 2,5-*trans* fueron sometidos a las condiciones de epoxidación nucleófila con MOO*t*-Bu con idea de obtener los sulfinil derivados análogos a los que se habían obtenido por epoxidación directa de los hidroxi sulfinil dienos **AA**. En la tabla 4.1 han recogido los resultados obtenidos sobre los dihidrofuranos 2,5-*cis* en función de las condiciones de reacción empleadas.

Tabla 4.1. Epoxidación nucleófila de 2,5-*cis* dihidrofuranos.

<u>Ent.</u>	<u>R</u>	<u>M</u>	<u>Condiciones</u>	<u>Relación de epóxidos^a</u>	<u>Rto^b</u>
1	Ph	Li	-65 a 0 °C, 6 h	91:9	70%
2	Ph	Na	0 °C, 25 min	59:41	59%

^{27a} Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612-9613.

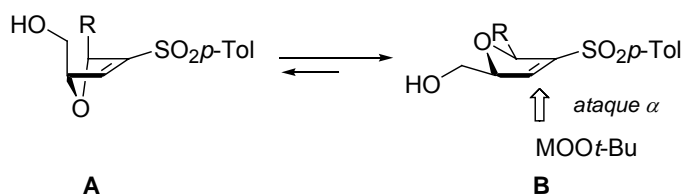
^{23d} Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755-7767.

3	Ph	K	-40 a -15 °C, 50 min	59:41	78%
4	Et	Li	-20 a 0 °C, 24 h	71:29	72%
5	Et	K	-40 a 0 °C, 45 min	72:28	88%
6	<i>i</i> -Pr	Li	-20 a 0 °C, 6 h	83:17	78%
7	<i>p</i> -FPh	Li	0 °C, 2 h 30 min	87:13	82%

^a Determinada por ¹H RMN en la mezcla de reacción. ^b Calculado tras purificación cromatográfica.

En los sulfonil dihidrofuranos de geometría 2,5-*cis*, la epoxidación nucleófila era controlada por el impedimento estérico que ejercen los sustituyentes en C-2 (CH₂-OH) y C-5 (R). De las dos conformaciones posibles la **B** estaría mucho más favorecida situando a los dos sustituyentes en ecuatorial y minimizando el impedimento estérico (Esquema 4.1.21). Asumiendo que este conformero **B** fuese el reactivo, en todos los casos la entrada del reactivo oxidante se producía de forma mayoritaria por la cara α , aunque al estar sólo ligeramente menos impedida estéricamente la selectividad era baja (Tabla 4.1, entradas 2 y 3). Cuando se utilizó el peróxido de Li, metal que favorece los efectos de coordinación, se obtuvieron mezclas altamente estereoselectivas (91:9, entrada 1), sobre todo para R voluminosos.

Esquema 4.1.21



En la siguiente tabla se muestran los resultados de la reacción sobre los sulfonil dihidrofuranos de configuración 2,5-*trans* de nuevo en función de las condiciones empleadas.

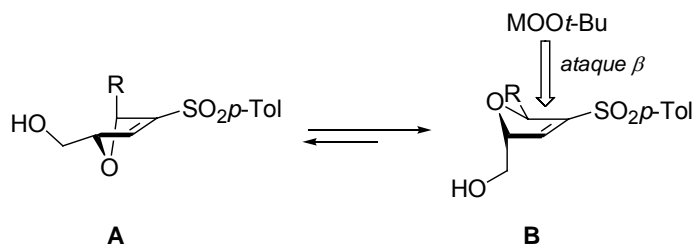
Tabla 4.2. Epoxidación nucleófila de 2,5-*trans* dihidrofuranos.

<i>Ent</i>	<i>R</i>	<i>M</i>	<i>Condiciones</i>	<i>Relación de epóxidos</i> ^a	<i>Rto</i> ^b
1	Ph	Li	-65 a 0 °C, 21 h	76:24	87%
2	Ph	Na	0 °C, 20 min	77:23	69%
3	Ph	K	-40 a -30 °C, 20 min	92:8	84%
4	Et	K	-60 a -20 °C, 2 h	95:5	56%
5	<i>i</i> -Pr	K	-60 a -20 °C, 2 h	96:4	73%
6	<i>p</i> -FPh	K	-50 a -15 °C, 13 min	93:7	82%

^a Determinada por ¹H RMN en la mezcla de reacción. ^b Calculado tras purificación cromatográfica.

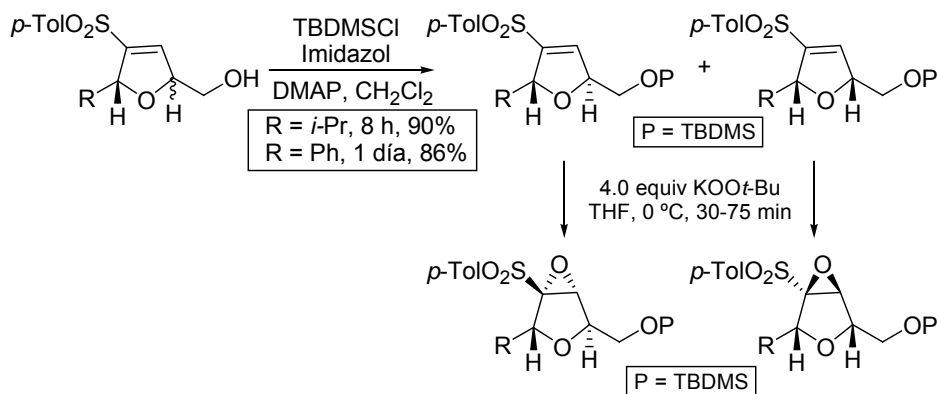
Para los sulfinil dihidrofuranos 2,5-*trans*, existiría un equilibrio entre las conformaciones **A** y **B** ligeramente más desplazado hacia **B** de forma que el sustituyente R se colocará en pseudoecuatorial. Al situarse el grupo hidroximetilo en disposición axial, éste bloquearía al menos parcialmente la cara α favoreciendo por tanto la entrada del reactivo epoxidante por la cara β con buena estereoselectividad, sobre todo para el reactivo de K (entradas 3, 4, 5 y 6). Cuando se utilizaba el reactivo de Li se conseguían mezclas de isómeros moderadamente selectivas. Esto podría explicarse por coordinación del átomo de Li del reactivo al oxígeno hidroximetílico del dihidrofurano favoreciendo parcialmente la entrada del reactivo por la cara α .

Esquema 4.1.22



Más tarde, dentro de estudios de funcionalización de los sustratos obtenidos mediante epoxidación nucleófila, se tomaron como modelo los sulfonil dihidrofuranos con R = Ph y *i*-Pr. Estos sustratos se transformaron con buenos rendimientos en los silil éteres correspondientes mediante reacción con TBDMSCl e imidazol en presencia de DMAP. La epoxidación nucleófila de los sustratos sililados condujo a los sulfonil oxiranil derivados como únicos isómeros tanto para la serie 2,5-*cis* como para la 2,5-*trans*. En ambos casos se pudo observar que la presencia del silil éter condicionaba la entrada del reactivo epoxidante, que se producía selectivamente por la cara contraria a dicho grupo (Esquema 4.1.23).¹⁶⁰

Esquema 4.1.23



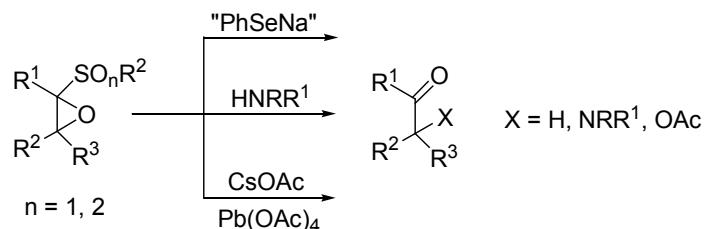
4.1.2.2. Apertura reductora de sulfinil y sulfonil oxiranos.

Los α , β epoxi sulfóxidos y sulfonas son unos intermedios muy útiles en síntesis orgánica debido al carácter dual de su reactividad, tanto electrófila como nucleófila. Frente a

¹⁶⁰ Mercedes Ureña Montilla, Instituto de Química Orgánica General, Madrid.

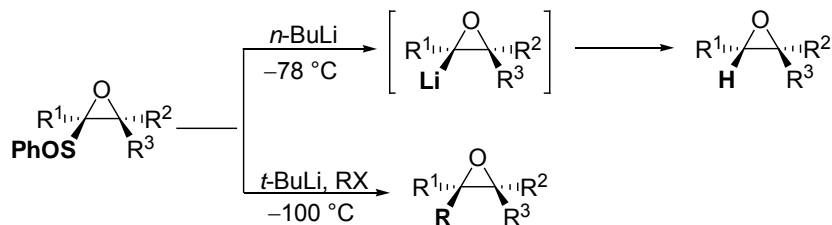
nucleófilos son equivalentes sintéticos del grupo carbonilo por ataque β regioselectivo sobre el epóxido. Estas reacciones han sido ampliamente estudiadas por Satoh y Yamakawa como método general de síntesis de compuestos carbonílicos sencillos o funcionalizados con un heteroátomo en posición α (Esquema 4.1.24).²³²

Esquema 4.1.24



En cuanto a la reactividad del oxirano como nucleófilo, son importantes las reacciones de desulfonilación de epoxi sulfóxidos por tratamiento con alquililitios a baja temperatura (Esquema 4.1.25).²³³ Por ejemplo, con *n*-BuLi a -78°C se genera un oxiranil carbanión mediante intercambio sulfinilo-litio que evoluciona rápidamente en el medio de reacción al oxirano correspondiente por captura del protón ácido del *n*-butil fenil sulfóxido. Por el contrario, con *t*-BuLi a -100°C se impide esta reacción y el anión oxiránico puede alquilarse *in situ* con reactivos electrófilos como triflatos de alquilo o cloruros de ácido (RX). Con esta estrategia se han sintetizado de manera general oxiranos enantioméricamente puros diferentemente sustituidos.

Esquema 4.1.25



Por otro lado, los sulfonil oxiranos tienen una reactividad complementaria. Se desprotonan con base en α al grupo sulfonilo dando lugar a aniones estabilizados que pueden ser alquilados con distintos electrófilos muy reactivos.²³⁴ En lo referente a su reactividad electrófila, la apertura con distintos nucleófilos es un método conocido para preparar cetonas α -

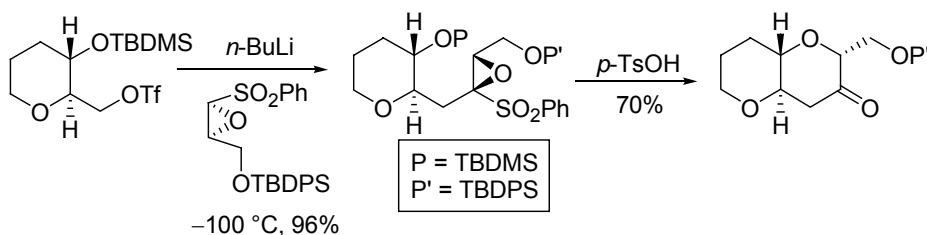
²³² a) ref. 192. b) Satoh, T.; Kaneko, Y.; Sakata, K.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 457-463. c) Satoh, T.; Motohashi, M.; Yamakawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 496-498.

²³³ Para una revisión, ver: a) Satoh, T.; Yamakawa, K. *Synlett* **1992**, 455-468. b) Satoh, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3303-3325. Para otras referencias de interés: c) Satoh, T.; Horiguchi, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8235-8238. d) Satoh, T.; Kobayashi, S.; Nakanishi, S.; Horiguchi, K.; Irida, S. *Tetrahedron* **1999**, 55, 2515-2528.

²³⁴ a) Ashwell, M.; Clegg, W.; Jackson, R. F. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 897-908. b) Dunn, S. F. C.; Jackson, R. F. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2863-2870. c) Jackson, R. F. W.; Duran, S. F. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2863-2870. d) Mori, Y.; Yaegashi, K.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2605-2608.

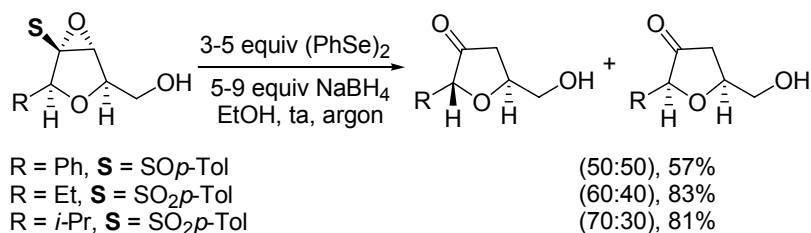
sustituidas.²³⁵ Conjugando ambas reactividades, es importante destacar las ciclaciones intramoleculares con nucleófilos oxigenados que Mori y col. utilizaron para sintetizar ciclos de tetrahidropiranos *trans*-fusionados de forma reiterativa (Esquema 4.1.26).²³⁶

Esquema 4.1.26



En nuestro grupo de trabajo se pensó en transformar la funcionalidad de sulfinil y sulfonil oxirano presente en los tetrahidrofuranos que se habían sintetizado mediante epoxidación nucleófila, empleando la apertura con especies nucleófilas de selenio generadas a partir de $(\text{PhSe})_2$ y NaBH_4 que habían sido utilizadas anteriormente sobre sustratos más sencillos.¹⁹² Se llevó a cabo un estudio de condiciones sobre los sustratos sintetizados con el OH libre y también sobre otros sintetizados con el OH protegido. En el esquema 4.1.27, se muestran los resultados más relevantes de este estudio que se hicieron en defecto de NaBH_4 con intención de obtener las correspondientes cetonas. Debido al carácter básico de las condiciones de reacción, se produjo epimerización en posición α al carbonilo obteniéndose mezclas inseparables de productos.¹⁶⁸

Esquema 4.1.27



A continuación se realizaron los experimentos tratando de llevar a cabo la reducción de las cetonas en el mismo paso de reacción reduciendo la cantidad de $(\text{PhSe})_2$ y aumentando la de NaBH_4 . Para los sustratos de estereoquímica 2,5-*cis* en el anillo de tetrahidrofuran se obtuvieron mezclas de alcoholes en los que la entrada de hidruro sobre la cetona intermedia se

²³⁵ a) Simpkins, N. S. *Sulphones in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, U. K. 1993; pp 56-362. También es conocida la reacción con $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como método para preparar regioselectivamente α -bromocetonas. b) ref. 195. c) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Charpentier-Morize, M.; Sansoulet, J. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2087-2092.

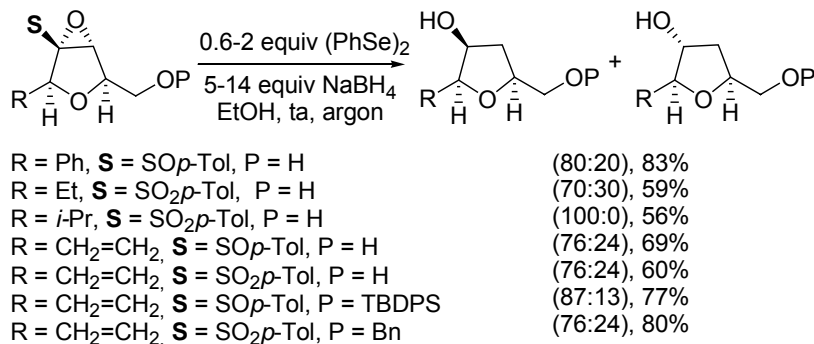
²³⁶ a) Mori, Y.; Yaegashi, K.; Furukawa, H. *Tetrahedron* **1997**, *38*, 12917-12932. b) Mori, Y. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 849-853. Para aplicación de la metodología a la síntesis total de la *Hemibrevetoxina B*, ver: c) Mori, Y.; Yaegashi, K.; Furukawa, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6200-6209. d) Mori, Y.; Yaegashi, K.; Furukawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4557-4558. e) Mori, Y.; Yaegashi, K.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7239-7242. f) Mori, Y.; Hayashi, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8666-8668. g) Mori, Y.; Takase, T.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2319-2322. h) Furuta, H.; Hase, M.; Noyori, R.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4061-4064.

¹⁹² Satoh, T.; Kaneko, Y.; Izawa, T.; Sakata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 1983-1990.

¹⁶⁸ Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10693-10700.

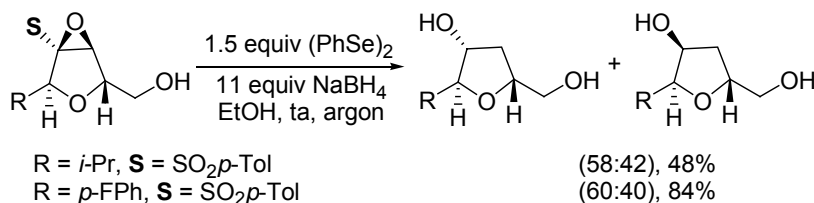
produce de forma mayoritaria por la cara α menos impedida. En el caso de $R = i\text{-Pr}$ la selectividad de la reducción fue 100:0. En el esquema 4.1.28 se muestran algunos ejemplos representativos en los que se pone de manifiesto la compatibilidad de las condiciones con grupos protectores de diferente naturaleza ($P = \text{TBDPS}$, Bn).

Esquema 4.1.28



En los isómeros 2,5-*trans* la adición de hidruro se producía de forma mayoritaria por la cara β (de igual forma que para cetonas similares descritas en la bibliografía),¹⁷² incluso cuando en esa cara se encontraba un grupo voluminoso como el isopropilo.

Esquema 4.1.29



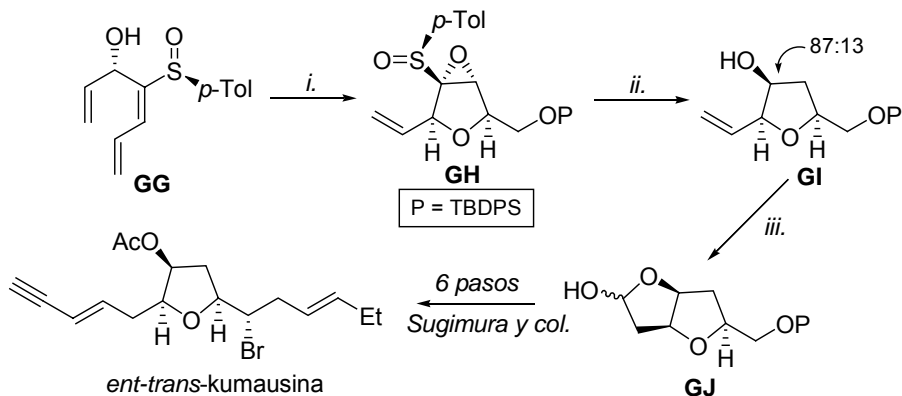
Esta reacción ha sido empleada con éxito en nuestro grupo para aproximaciones sintéticas a productos naturales que contienen anillos de tetrahydrofurano en su estructura. En primer lugar, se aplicó en la secuencia que resultó en una síntesis formal de *ent-trans*-kumausina y *ent*-kumausaleno.^{27a} A partir del hidroxí sulfinil dieno **GG** por epoxidación nucleófila con $\text{KOO}t\text{-Bu}$ se obtuvo el tetrahydrofurano **GH** cuya apertura con $(\text{PhSe})_2/\text{NaBH}_4$ generó el hidroxilo secundario en **GI** a partir del que se construiría el lactol **GJ** (esquema 4.1.30). Este lactol conducía al producto natural *trans*-kumausina a través de una secuencia desarrollada por Sugimura y col.²³⁷

¹⁷² Mori, Y.; Sawada, T.; Furukawa, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 731-734.

^{27a} Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9612-9613.

²³⁷ Osumi, K.; Sugimura, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5789-5792.

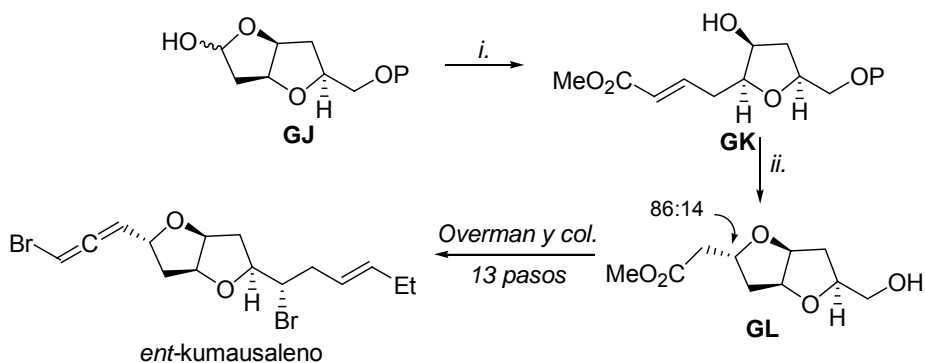
Esquema 4.1.30



Condiciones: *i.* a) 2.0 equiv KOOt-Bu, THF, -20 a 0 °C, 40 min. b) 2.0 equiv TBDPSCI, 2.0 equiv Imidazol, DMPA, CH₂Cl₂. *ii.* 3.0 equiv (PhSe)₂, 26 equiv NaBH₄, EtOH, 0 °C, 77%. *iii.* 0.5 equiv PdCl₂, 6.0 equiv CuI, O₂, DMF:H₂O, ta, 23 h, 69%.

La síntesis del *ent*-kumausaleno tenía el lactol **GJ** como intermedio común. Mediante olefinación de Wittig se obtuvo el acrilato **GK** y la posterior adición de Michael intramolecular proporcionó el dioxabicyclo **GL** que conducía al producto natural a través de una secuencia desarrollada por Overman y col.²³⁸

Esquema 4.1.31



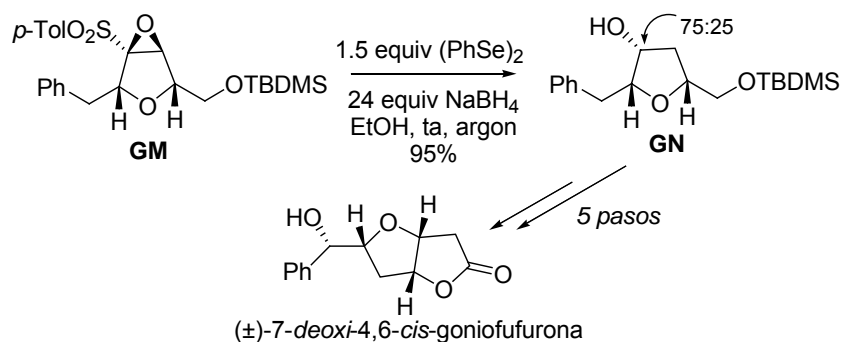
Condiciones: *i.* 4.0 equiv Ph₃CHCO₂Me, CH₂Cl₂, ta, 85%. *ii.* a) NaOMe cat., MeOH, ta. b) TBAF, AcOH, THF, 22 h, 64%

Más recientemente, dentro de estudios del grupo dirigidos a la síntesis total del antitumoral (+)-goniofufurona también se aplicó esta metodología.²³⁹ Mediante la apertura reductora con (PhSe)₂/NaBH₄ del sulfonil oxirano de **GM** se llegó al intermedio **GN** que se transformó posteriormente en la (±)-7-deoxi-4,6-*cis*-goniofufurona.

²³⁸ Grese, T. A.; Hutchinson, K. D.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2468-2477.

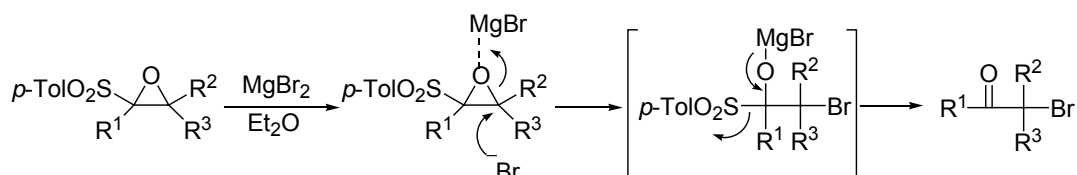
²³⁹ Jorge Fernández Molina, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2005.

Esquema 4.1.32



Tratando de encontrar condiciones que pudieran servir para producir la apertura de los sulfonil oxiranos evitando el uso de (PhSe)₂ que es altamente tóxico, se encontró que el tratamiento de estos sustratos con exceso de MgBr₂ en Et₂O conducía de forma efectiva a α-bromocetonas.²⁴⁰ Es conocido que la adición de nucleófilos sobre α,β-epoxi sulfonas es completamente regioselectiva sobre la posición β debido a que las reacciones sobre la posición α respecto a la sulfona son extremadamente lentas²⁴¹ y que los α-sulfonil carbocationes son muy inestables. De esta forma, las α,β-epoxi sulfonas reaccionan con MgBr₂ con total regioselectividad para dar las correspondientes α-bromocetonas. El magnesio se coordina al oxígeno del oxirano, favoreciendo el ataque nucleófilo S_N2 de un ión bromuro sobre la posición β del epóxido y la apertura de éste promueve la pérdida del grupo sulfonilo y formación de la cetona.²⁴²

Esquema 4.1.33



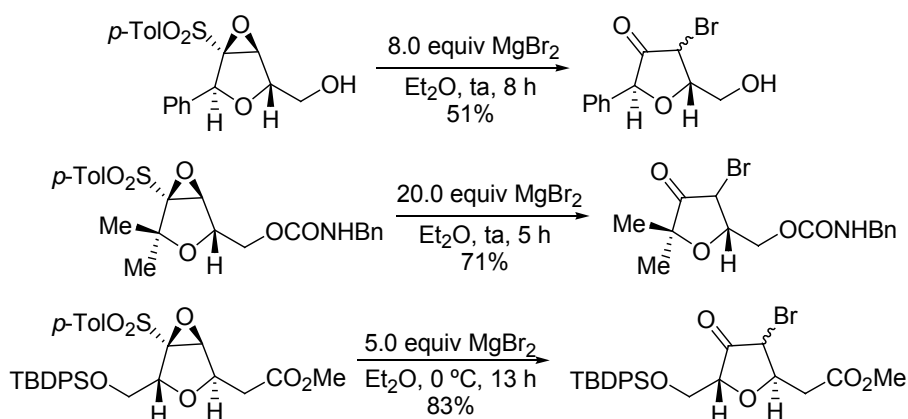
En el siguiente esquema se muestran algunos ejemplos de las aperturas realizadas en el grupo de trabajo con este reactivo sobre distintos sustratos. Se ha comprobado que la reacción es bastante general y permite la presencia de grupos funcionales de diferente naturaleza. Además generalmente transcurre de forma limpia y con buenos rendimientos con adición de exceso de reactivo.

²⁴⁰ a) ref. 234a. Para la obtención de α-bromo aldehídos y bromhidrinas en sustratos acíclicos usando la misma metodología ver: b) Bailey, P. L.; Briggs, A. D.; Jackson, R. F. W.; Pietruszka, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3359-3363. Esta reacción ha sido utilizada por Mori y col. en numerosas ocasiones para la obtención de α-bromocetonas, ver por ejemplo: refs. 236g y 236h.

²⁴¹ Bordwell, F. G.; Banner, Jr., W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 4645-4650.

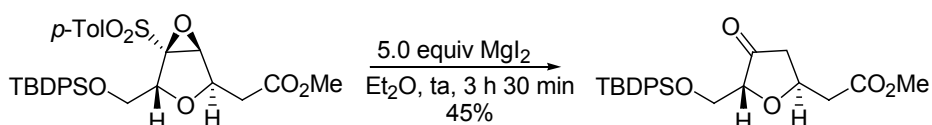
²⁴² Reinach-Hirtzbach, F.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 41, 3677-3680.

Esquema 4.1.34



Dentro de estos estudios, se ensayó la reacción sobre este último sustrato con MgI_2 ,²⁴³ esperando que en este caso la iodocetona intermedia evolucionaría en presencia de exceso de yoduro para dar el producto deshalogenado con formación de I_2 . Se aisló como producto mayoritario la cetona aunque con rendimiento bajo. También se detectaron en pequeña proporción (16%) otros dos productos que se asignaron como el producto de epimerización en α a la cetona y como la α -iodocetona análoga a los productos obtenidos empleando MgBr_2 (Esquema 4.1.35).

Esquema 4.1.35

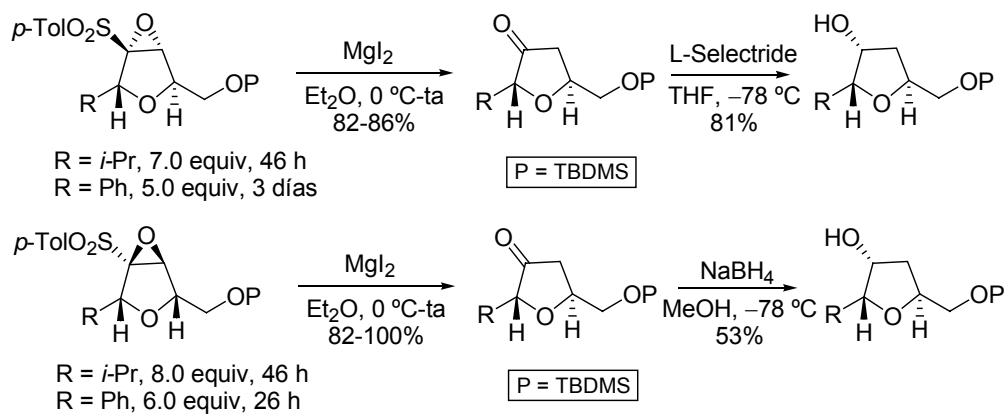


Este interesante resultado nos llevó a profundizar un poco más en esta reacción tratando de optimizar las condiciones. Con los sulfonil oxiranos previamente sintetizados de estereoquímica 2,5-*cis* y 2,5-*trans* con $\text{R} = i\text{-Pr}$ y Ph se realizaron las aperturas con MgI_2 con excelentes resultados. Las cetonas obtenidas por este método se sometieron a condiciones de reducción para dar los alcoholes correspondientes de forma altamente estereoselectiva.¹⁶⁸

²⁴³ Para la apertura de epóxidos sencillos con MgI_2 , ver: a) Karikomi, M.; Watanabe, S.; Kimura, Y.; Uyehara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1495-1498. Para otras aplicaciones recientes de MgI_2 en síntesis ver: b) Alper, P. B.; Meyers, C.; Lerchner, A.; Siegel, D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3186-3189. c) Lautens, M.; Han, W.; Liu, J. H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4028-4029. d) Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8554-8557. e) Li, W.-D. Z.; Yang, J.-H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1849-1852. f) Scott, M. E.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3045-3047. f) Lerchner, A.; Carreira, E. M. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8208-8219. g) Hong, X.; Mejía-Oneto, J. M.; Padwa, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8387-8390.

¹⁶⁸ Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10693-10700.

Esquema 4.1.36



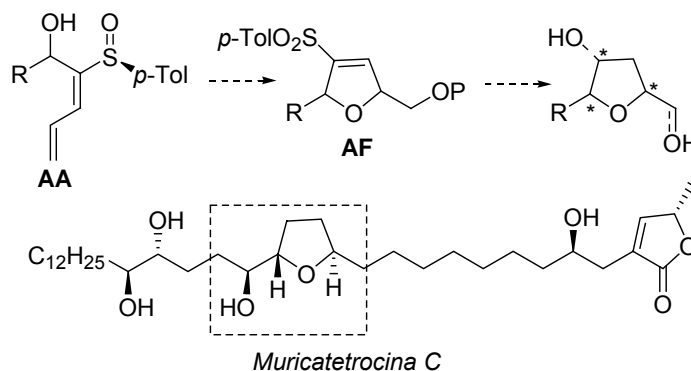
4.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

4.2.1. Introducción y retrosíntesis.

En este capítulo se presenta el trabajo realizado dirigido a la obtención de productos análogos a acetogeninas usando la metodología desarrollada en el grupo de trabajo para la construcción de tetrahidrofuranos altamente funcionalizados.

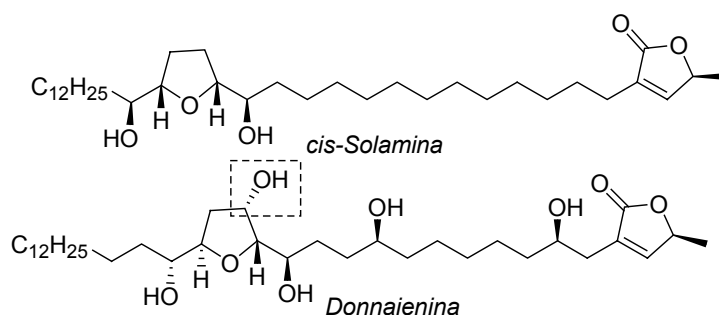
Como ya se ha mencionado en la presente memoria, partiendo de hidroxi sulfinil dienos de tipo **AA** se puede acceder en pocos pasos a tetrahidrofuranos en los que se ha podido fijar la estereoquímica de tres centros quirales realizando transformaciones sobre los sulfonyl dihidrofuranos **AF**. Fijamos nuestra atención en la *Muricatetrocina C*²⁴⁴ por pertenecer al grupo de acetogeninas que contienen un único anillo de tetrahidrofurano y además poseen un único hidroxilo en posición adyacente al heterociclo (Esquema 4.2.1).

Esquema 4.2.1



De todas formas y debido a la complejidad estructural de la citada molécula, consideramos igualmente interesante tener en consideración estructuras más sencillas con menor número de estereocentros oxigenados del tipo *cis-Solamina*,²²¹ o del tipo *Donnaienina*²⁴⁵ que posee un centro quiral oxigenado en el heterociclo (Esquema 4.2.2).

Esquema 4.2.2



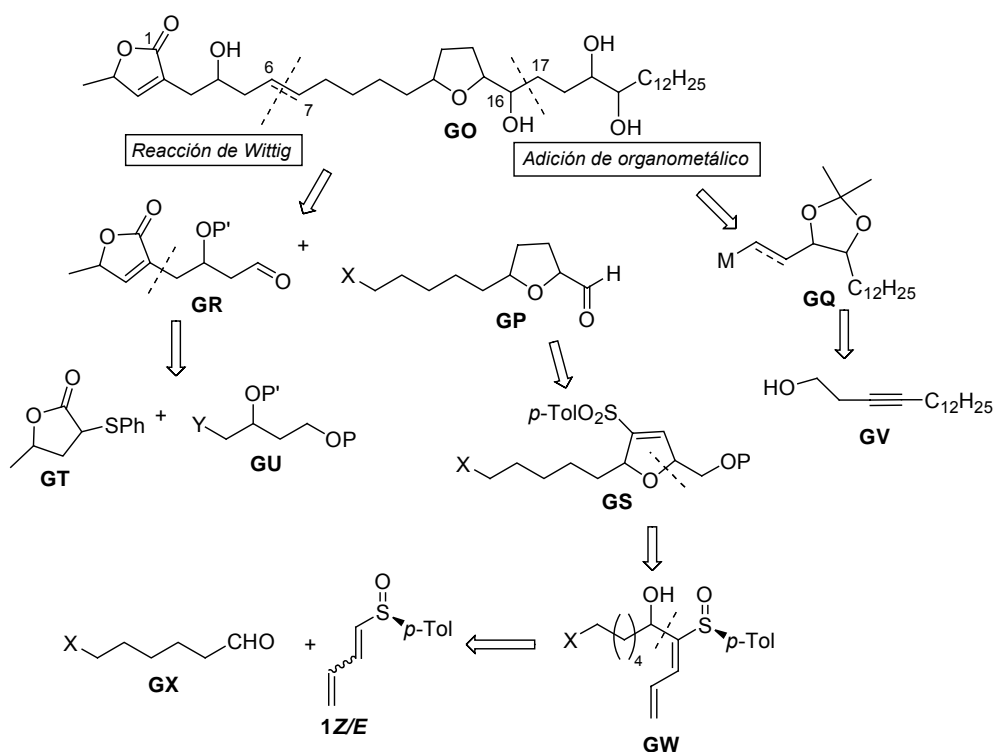
²⁴⁴ Shi, G.; Gu, Z.; He, K.; Wood, K.; Zeng, L.; Ye, Q.; MacDougall, J.; MacLaughlin, J. L. *Biorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1281-1286.

²²¹ Gleye, C.; Duret, P.; Laurens, A.; Hocquemiller, R.; Cavé, A. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 576-579.

²⁴⁵ Jiang, Z.; Chen, R.-Y.; Chen, Y.; Yu, D.-Q. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 86-88.

A continuación se muestra el esquema retrosintético original que se planteó en el origen del proyecto. Sin precisar estereoquímica, sobre la estructura **GO** que representa la acetogenina *Muricatetrocina C* pueden realizarse dos desconexiones. Una de ellas es la desconexión entre los carbonos C-6 y C-7 de **GO** que implicaría una olefinación de Wittig desde el punto de vista sintético. La otra supone la desconexión de los carbonos C-16 y C-17 en la otra cadena lateral. Estas operaciones proporcionan los tres fragmentos principales **GQ**, **GR** y **GP**. La especie metalada **GQ** provendría del alquino **GV** mediante una secuencia conocida descrita por Koert y col.²¹³ La desconexión entre la butenolida y la cadena hidroxilada de cuatro átomos de carbono de **GR** conduciría a la valerolactona **GT** y al diol diferentemente protegido **GU**, ambos fragmentos conocidos donde Y es un buen grupo saliente necesario para la reacción de alquilación. Al fragmento de tetrahidrofurano **GP** en el que X sería un halógeno (Br) se accedería partiendo del sulfonyl dihidrofurano **GS** por transformación y eliminación de grupos funcionales. El sulfonyl dihidrofurano **GS** se prepararía siguiendo la metodología del grupo de trabajo partiendo del hidroxi sulfinil dieno **GW**. La desconexión en este intermedio entre los carbonos que sustentan los grupos hidroxilo y sulfinilo conduce a los productos de partida **GX** y **1Z/E**.

Esquema 4.2.3



Como se discutirá más adelante el objetivo inicial tuvo que abandonarse dada la extensión real de la secuencia y debido a las dificultades que fueron surgiendo a lo largo de la síntesis. La síntesis del fragmento **GQ** no llegó a abordarse por falta de tiempo y centramos

²¹³ Bäurle, S.; Peters, U.; Friedrich, T.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2207-2217.

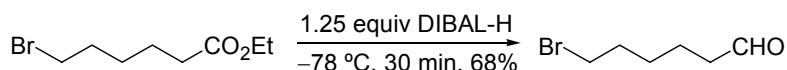
nuestros esfuerzos en la síntesis del fragmento de tetrahydrofurano así como en el de butenolida. Por tanto, intentaríamos realizar una primera aproximación a una acetogenina no natural probando la viabilidad de la secuencia planteada y la compatibilidad de la presencia en la molécula del átomo de Br con las transformaciones ya estudiadas en el grupo de trabajo.

El desarrollo de los resultados obtenidos se dividirá en tres apartados: síntesis del fragmento de tetrahydrofurano, síntesis del fragmento de butenolida y unión de ambos fragmentos.

4.2.2. Fragmento de tetrahydrofurano.

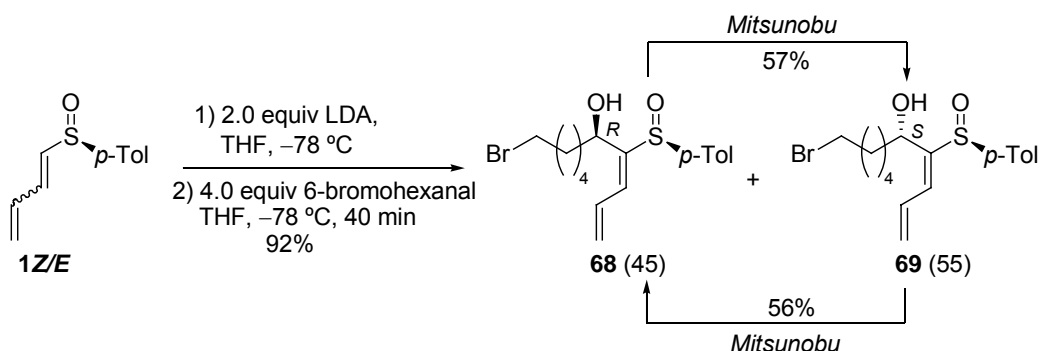
Pensamos usar como producto de partida un aldehído que tuviera un grupo funcional en posición terminal sobre el que se pudiera preparar un reactivo de Wittig. Pensamos que un átomo de Br sería lo suficientemente resistente frente a las transformaciones posteriores planteadas. Así, el 6-bromohexanal se obtuvo por reducción a baja temperatura del 6-bromohexanoato de etilo comercial recientemente destilado con DIBAL-H (Esquema 4.2.4). La reacción de reducción se pudo realizar a escala de 60 mmol sin formación de cantidades importantes del alcohol de sobrerreducción controlando cuidadosamente el tiempo y la estequiometría de la reacción.

Esquema 4.2.4



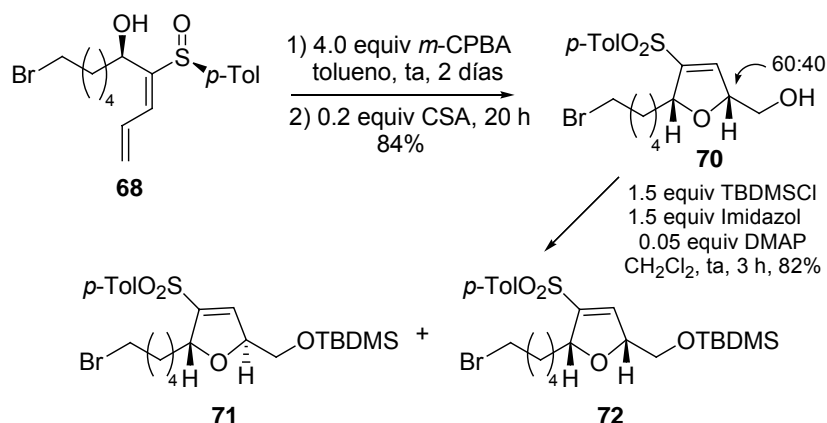
La condensación a baja temperatura del 6-bromohexanal sintetizado con la especie litiada del sulfinil dieno **1E1Z** condujo con excelente rendimiento a una mezcla 45:55 de los hidroxi sulfinil dienos **68** y **69** (Esquema 4.2.5). Después de la separación cromatográfica de ambos diastereómeros se llevó a cabo su interconversión utilizando condiciones de Mitsunobu con rendimientos moderados en ambos casos. El diastereómero **68** de configuración *R* en el centro alílico era el que necesitábamos para llegar a la configuración correcta en el anillo de tetrahydrofurano según el objetivo inicial ya mencionado (*Muricatetrocina C*).

Esquema 4.2.5



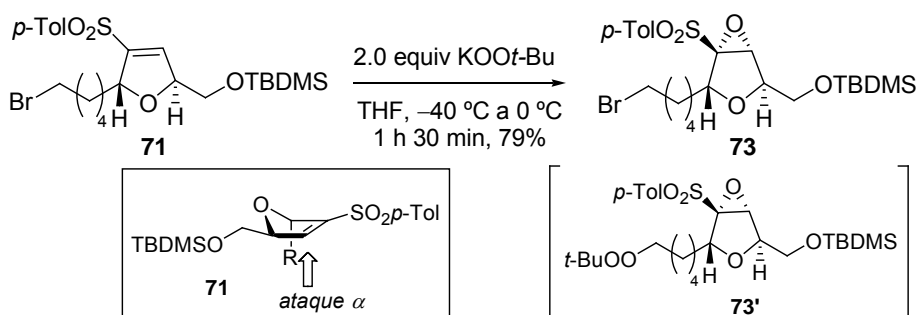
El hidroxí sulfinil dieno **68** se transformó en la mezcla 60:40 de sulfinil dihidrofuranos **70** mediante epoxidación con *m*-CPBA y ciclación con CSA.²⁴⁶ La mezcla inseparable de sulfinil dihidrofuranos **70** se sililó en condiciones estándar para dar con buen rendimiento los *tert*-butildimetilsilil éteres **71** y **72** (Esquema 4.2.6). Como ya se ha mencionado en otra sección los silil éteres de sulfinil dihidrofuranos pueden separarse mediante cromatografía en columna usando el eluyente adecuado mientras que las mezclas sin sililar son normalmente inseparables.

Esquema 4.2.6

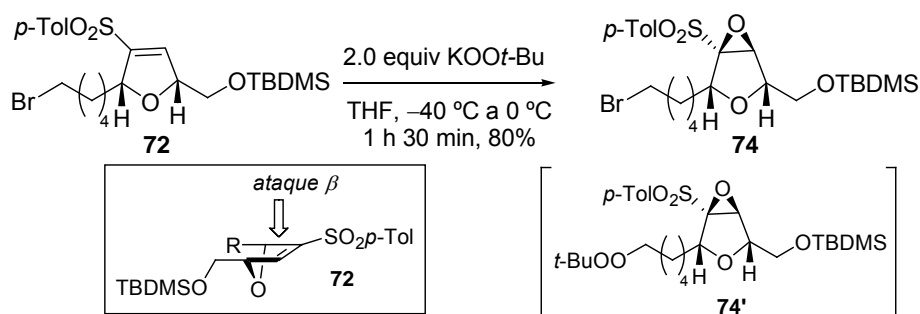


Una vez separados los dos diastereómeros 2,5-*cis* y 2,5-*trans*, se llevaron a cabo las mismas transformaciones de forma paralela sobre ambos. Así, la epoxidación nucleófila con KOO*t*-Bu de los sulfinil dihidrofuranos **71** y **72** condujo a los sulfinil oxiranos **73** y **74** respectivamente. Se pudo constatar de nuevo el efecto director que ejerce el silil éter en la reacción de epoxidación. La entrada del reactivo epoxidante se produce exclusivamente por la cara opuesta a la del grupo TBDMS muy voluminoso. En el esquema 4.2.7 se muestran los conformeros más favorecidos para cada diastereómero en los que el grupo que posee el silil éter se sitúa en pseudoecuatorial y el ataque preferido en cada caso suponiendo que dicho conformero fuese a su vez el más reactivo.

Esquema 4.2.7



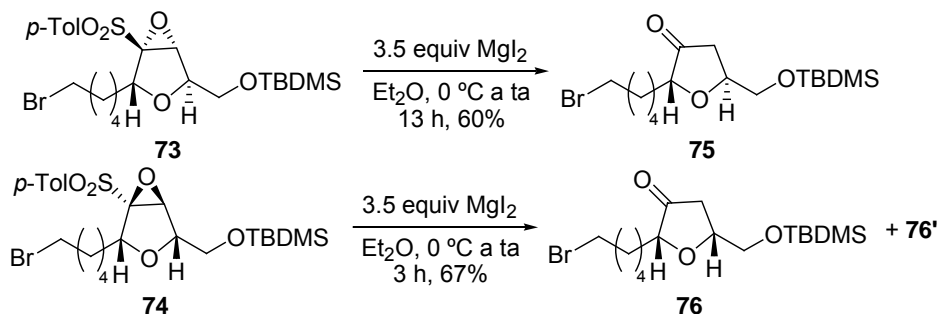
²⁴⁶ En ese momento todavía no se había realizado el estudio de epoxidación de Jacobsen descrito en el capítulo 2.



Los rendimientos de las epoxidaciones fueron algo inferiores de lo habitual para esta reacción. Debido al carácter nucleófilo del reactivo epoxidante (KO^tBu), se pudieron aislar de las mezclas de reacción pequeñas cantidades (nunca superiores al 10%) de los productos de sustitución (S_N2) de Br, **73'** y **74'**.

A continuación se realizaron sobre los sulfonil oxiranos sintetizados las aperturas reductoras con MgI₂.¹⁶⁸ En el caso del sulfonil oxirano **73** con estereoquímica 2,5-*trans* en el anillo de tetrahydrofurano se obtuvo la correspondiente cetona **75** aunque con rendimiento moderado sin que se detectasen productos secundarios en la reacción. Sin embargo, la reacción con MgI₂ de **74** con estereoquímica 2,5-*cis* en el anillo de tetrahydrofurano condujo a la cetona buscada **76** junto con cantidades variables (20-41%) de otro producto **76'**.

Esquema 4.2.8

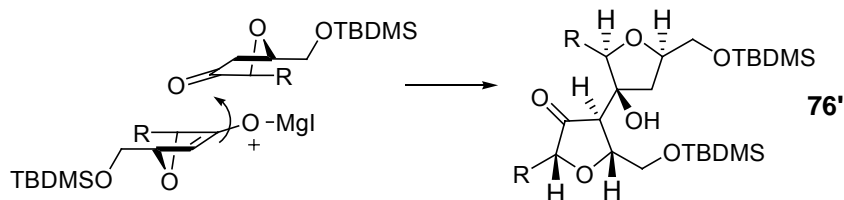


El compuesto **76'** no pudo obtenerse puro para su caracterización ya que la separación cromatográfica de **76** resultó complicada. No obstante, parecía ser muy similar al dímero obtenido (**58'**) cuando se realizó esta reacción sobre el producto análogo también con estereoquímica 2,5-*cis*, mencionado en el capítulo anterior (ver Esquema 3.3.11). Para la formación de dicho producto se proponía una condensación tipo aldólica en el medio ácido de reacción.²⁴⁷ En el esquema 4.2.9 se propone de forma tentativa la formación y estructura de este producto por analogía con el descrito en el capítulo anterior.

¹⁶⁸ Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10693-10700.

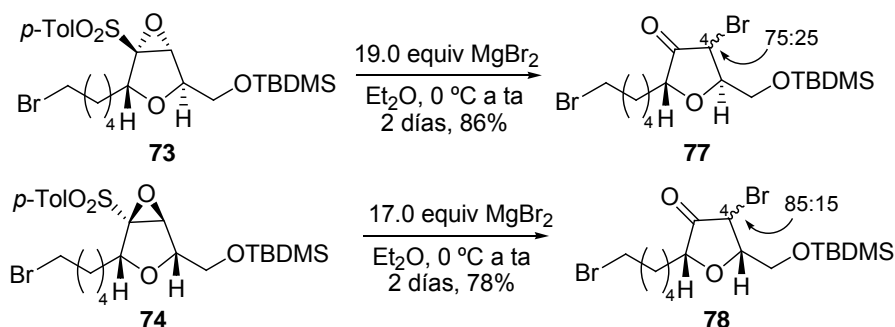
²⁴⁷ Para ver ejemplos de reacciones tipo aldólica en presencia de MgI₂, ver: a) Corey, E. J.; Li, W.; Reichard, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2330-2336. b) Li, W.-D. Z.; Zhang, X.-X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3485-3488. c) Wei, H.-X.; Li, K.; Zhang, Q.; Jasoni, R. L.; Hu, J.; Paré, P. W. *Helv. Chim. Act.* **2004**, *87*, 2354-2358. d) Wei, H.-X.; Hu, J.; Jasoni, R. L.; Li, G.; Paré, P. W. *Helv. Chim. Act.* **2004**, *87*, 2359-2363. e) Wei, H.-X.; Jasoni, R. L.; Shao, H.; Hu, J.; Paré, P. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11829-11835.

Esquema 4.2.9



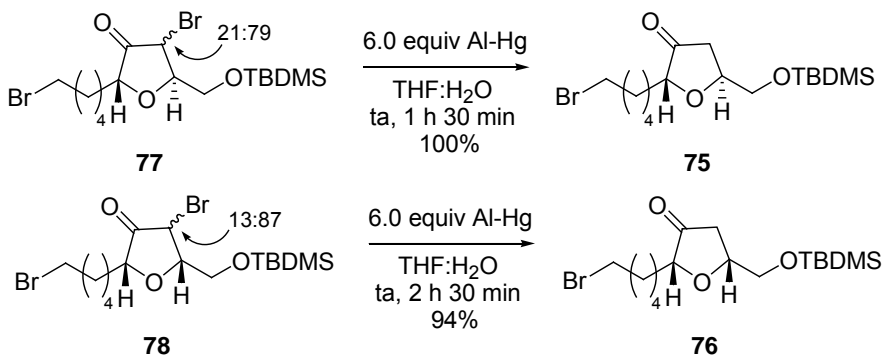
Debido a que los rendimientos de la reacción con MgI_2 fueron moderados se decidió emplear la apertura con MgBr_2 y posterior deshalogenación con aluminio amalgamado para obtener ambas cetonas de forma más efectiva. Las α -bromocetonas **77** y **78** se obtuvieron a partir de **73** y **74** como mezclas de epímeros en C-4 con buenos rendimientos (Esquema 4.2.10).

Esquema 4.2.10



Hay que mencionar que la purificación por columna cromatográfica de las mezclas de bromocetonas **77** y **78** condujo a una variación de la proporción de productos por epimerización en el medio ácido de la gel de sílice. En el caso de la mezcla 75:25 de **77**, se pasó a una mezcla 21:79 y la mezcla 85:15 de bromocetonas **78** pasó a ser una mezcla 13:87. Las reacciones con aluminio amalgamado condujeron con excelentes rendimientos a las cetonas correspondientes **75** y **76** por deshalogenación regioselectiva (Esquema 4.2.11).¹⁹⁴ Dado que la reacción se produce por transferencia monoeléctronica desde el carbonilo, el Br en posición terminal de la cadena lateral de ambos sustratos permanece inalterado.

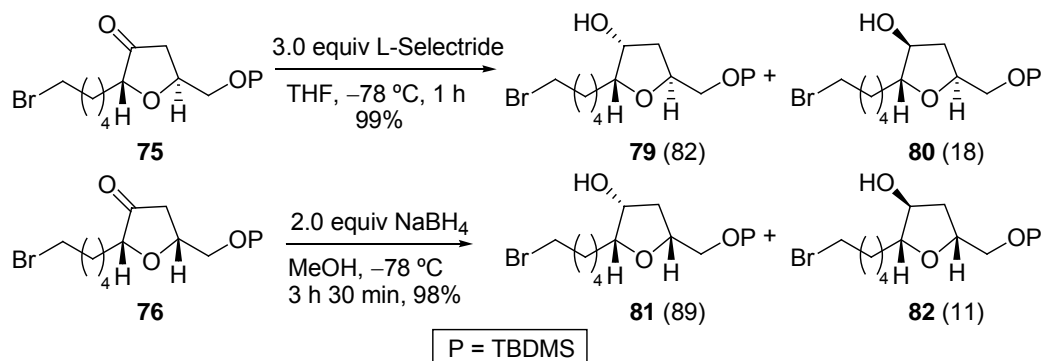
Esquema 4.2.11



¹⁹⁴ Corey, E. J.; Chaykovsky, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1639-1640.

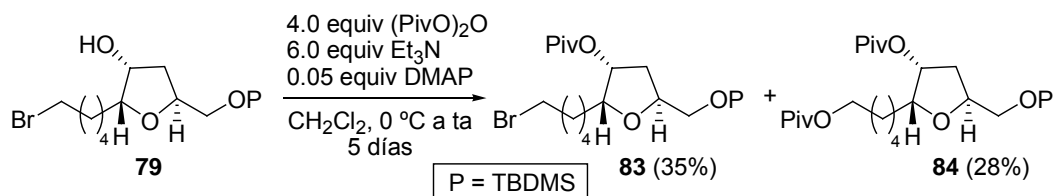
La reducción de la cetona **75** con estereoquímica 2,5-*trans* en el tetrahydrofurano se llevó a cabo con buena estereoselectividad con L-Selectride para dar la mezcla 82:18 de alcoholes **79** y **80**. En el caso de la cetona **76** con estereoquímica 2,5-*cis* en el tetrahydrofurano se usó NaBH₄ que condujo a la mezcla 89:11 de alcoholes **81** y **82** (Esquema 4.2.12).

Esquema 4.2.12



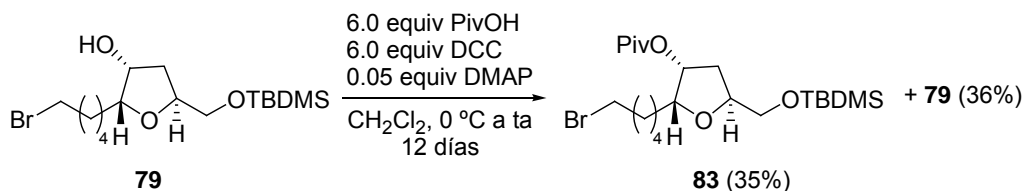
Una vez separados los alcoholes mediante cromatografía en columna, se siguió la secuencia planteada con los mayoritarios de cada serie **79** y **81**. A continuación debíamos introducir un grupo protector en el hidroxilo secundario que permitiese diferenciar químicamente los dos alcoholes de la molécula. El protector que escogiésemos debería ser resistente además a las condiciones de desililación del silil éter primario. Nos pareció que un pivalato podría cumplir esa función. La reacción de protección se llevó a cabo en primer lugar con anhídrido pivalico y trietilamina como base. Estas condiciones condujeron a una mezcla casi equimolecular del pivalato deseado **83** y del dipivalato **84** que se formó por sustitución nucleófila del Br (Esquema 4.2.13).

Esquema 4.2.13



Para evitar la formación del dipivalato **84**, intentamos usar ácido pivalico en presencia de DCC pero la transformación no resultó efectiva formándose solo un 35% de **83** y recuperándose un 36% de producto de partida tras 12 días de reacción (Esquema 4.2.14).

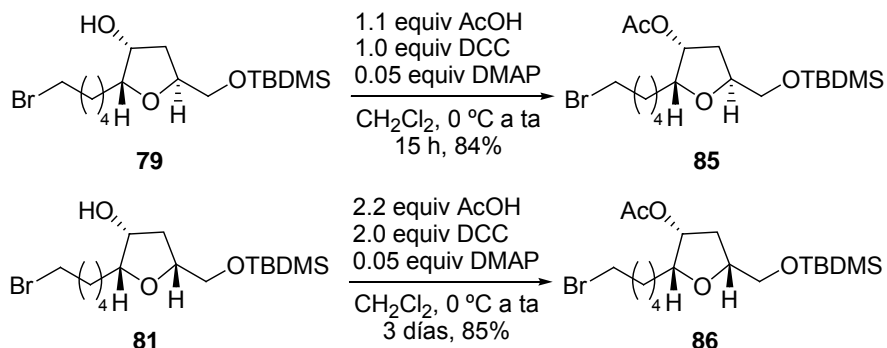
Esquema 4.2.14



La protección como acetato del hidroxilo empleando ácido acético en presencia de DCC condujo con buenos rendimientos en ambos casos a los acetatos **85** y **86** (Esquema 4.2.15). Dada la poca cantidad que obtuvimos de los correspondientes pivalatos, los acetatos

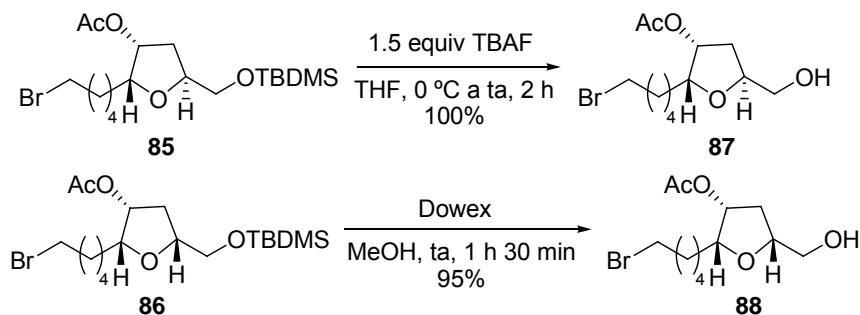
85 y **86** servirían como modelo para ensayar las condiciones de desililación y de oxidación del hidroxilo primario. Sin embargo, el acetato no era la opción más adecuada para continuar la secuencia ya que en principio podría no resistir la adición de un reactivo de Grignard o las condiciones básicas de la reacción de Wittig en etapas posteriores.

Esquema 4.2.15



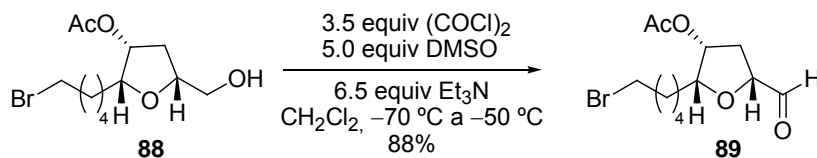
Una vez diferenciados los dos alcoholes de la molécula debíamos desproteger de forma selectiva el primario para oxidarlo al correspondiente aldehído. Realizamos la desililación en las condiciones estándar con TBAF en THF para el diastereómero **85** y con la resina Dowex para el diastereómero **86** con prácticamente idéntico resultado (Esquema 4.2.16). Se obtuvieron los alcoholes **87** y **88** con excelentes rendimientos.

Esquema 4.2.16



La oxidación de Swern del alcohol **88** en las condiciones empleadas habitualmente en el grupo de trabajo (Esquema 4.2.17) condujo con buen rendimiento al aldehído **89**. Después de una rápida purificación por cromatografía se sometió a la adición de reactivo de Grignard ya que este tipo de aldehídos suele ser inestable.^{215a}

Esquema 4.2.17



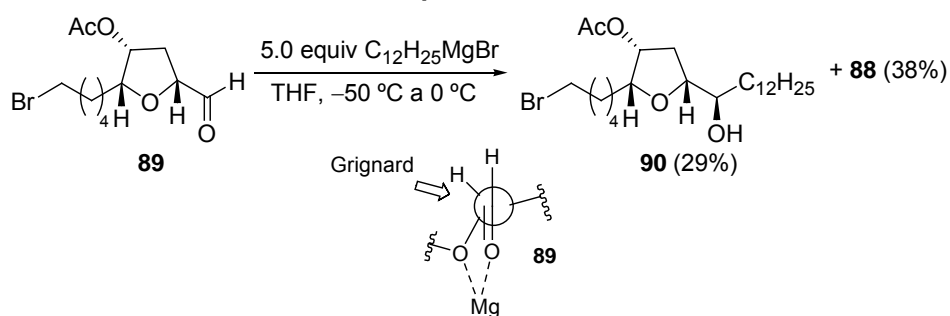
Llegados a este punto, aún no se había abordado la síntesis del fragmento **GQ** (ver esquema 4.2.3) que constituiría una de las cadenas laterales de la acetogenina natural.

^{215a} Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3622-3626.

Decidimos fijar la atención en productos naturales de la misma familia más fácilmente accesibles que poseen una cadena hidrocarbonada completamente saturada sin centros quirales adicionales ($C_{12}H_{25}$) como los mencionados *cis-Solamina* o *Reticulatacina*.²⁴⁸

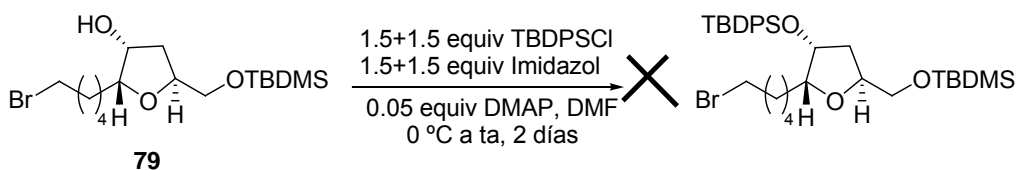
La adición de bromuro de dodecilmagnesio (preparado en Et_2O a partir de $C_{12}H_{25}Br$ y Mg) sobre **89** se llevó a cabo en THF a baja temperatura y condujo tras purificación a una mezcla del alcohol **90** (29%) y del aldehído de partida sin reaccionar (38%). El experimento se hizo a pequeña escala y aunque en el crudo de reacción se detectaron varios productos (probablemente sin el acetato), después de la cromatografía solamente se pudo aislar uno de los dos diastereómeros esperados que era el mayoritario según el modelo de quelación (Esquema 4.2.18). El producto aislado **90** además conservaba el acetato en el alcohol presente en el anillo. Hay que mencionar que la presencia en el crudo de reacción de importantes cantidades de $C_{12}H_{25}OH$ dificultó enormemente la purificación y aislamiento de los productos.

Esquema 4.2.18

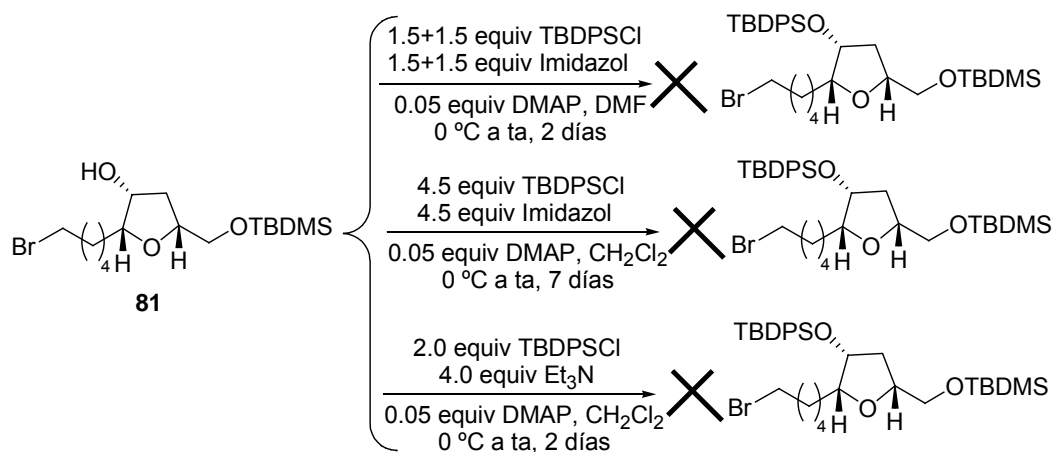


Una vez realizados los ensayos sobre el modelo con el acetato, nos planteamos la introducción de otro silil éter en el alcohol secundario del tetrahidrofurano. Esto evitaría la posible pérdida (total o parcial) del protector en la adición de reactivo de Grignard posterior. Se pensó que deberíamos introducir un silil éter más resistente que TBDMS para después desproteger selectivamente el alcohol primario para poder oxidarlo sin afectar al secundario. Se intentó sin éxito introducir un grupo TBDPS bajo diferentes condiciones pero ni el cambio de disolvente ni de base funcionó. En el esquema 4.2.19 se muestran los esfuerzos realizados para proteger dicho alcohol tanto sobre **79** como sobre **81**.

Esquema 4.2.19

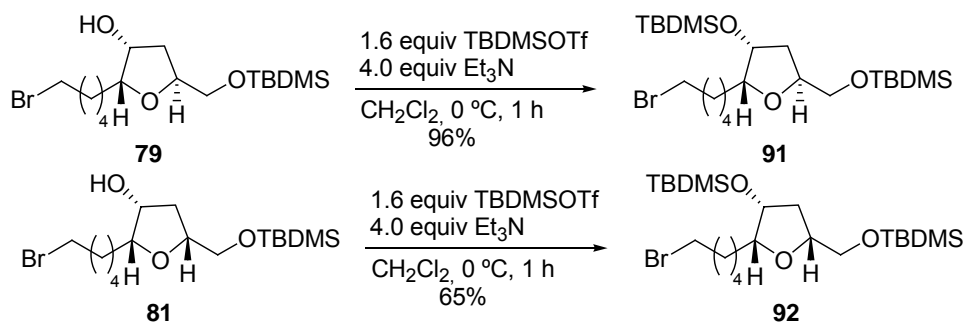


²⁴⁸ Saad, J. M.; Hui, Y.-H.; Rupprecht, J. K.; Anderson, J. E.; Kozlowski, J. F.; Zhao, G.-X.; Wood, K. V.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2751-2756.



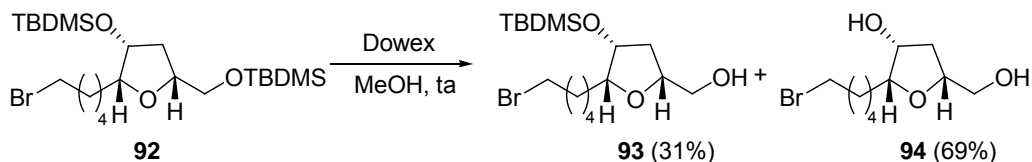
Dado que fuimos incapaces de introducir un grupo TBDPS, tratamos de introducir otro grupo TBDMS para después realizar una desprotección selectiva del alcohol primario frente al secundario. Dado que el alcohol secundario parecía requerir condiciones más enérgicas decidimos utilizar TBDMSOTf con Et₃N y DMAP para sililar. Los dos primeros intentos sobre **79** y **81** en CH₂Cl₂ y DMF respectivamente fracasaron recuperándose el producto de partida en cada caso. Curiosamente el simple hecho de no utilizar DMAP en la reacción con el triflato en CH₂Cl₂ condujo de forma efectiva a los productos buscados **91** y **92** con buenos rendimientos (Esquema 4.2.20).

Esquema 4.2.20



A continuación, debíamos encontrar condiciones para desproteger el alcohol primario selectivamente frente al secundario. En un primer intento con la resina Dowex sobre **92** se obtuvo una mezcla del producto de desprotección del silil éter primario **93** (31%) y del producto de desililación completa **94** (69%) (Esquema 4.2.21).

Esquema 4.2.21

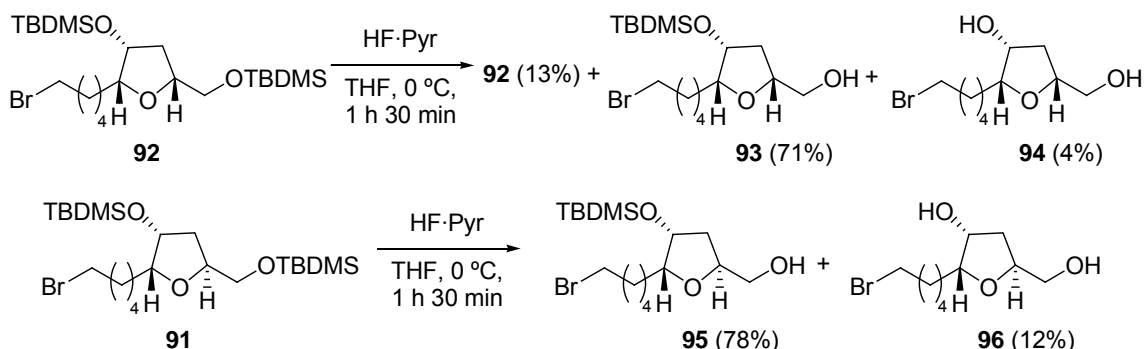


Finalmente utilizamos condiciones que habían sido empleadas con éxito anteriormente en el grupo para la desprotección de un silil éter (TBDPS) primario frente a uno secundario.²³⁹ El empleo de condiciones ácidas (HF·pyr) en THF a 0 °C controlando el tiempo de reacción y

²³⁹ Jorge Fernández Molina, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, 2005.

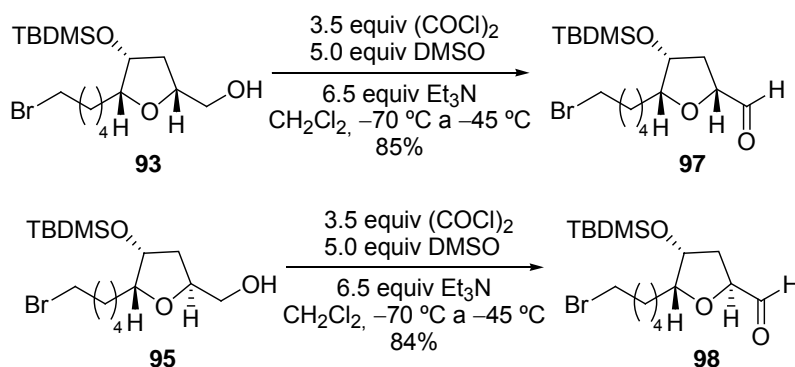
con cuidadoso control por CCF, condujo a mezclas de reacción en las que los productos mayoritarios eran los buscados, **93** y **95** (Esquema 4.2.22). También se recuperó producto de partida sin reaccionar en la serie 2,5-*cis* y pequeñas cantidades de los productos de desililación completa **94** y **96** de ambas series.

Esquema 4.2.22



La oxidación de Swern de los alcoholes **93** y **95** en las mismas condiciones empleadas anteriormente condujo a los correspondientes aldehídos **97** y **98** con buenos rendimientos en ambos casos. Los aldehídos fueron utilizados en las horas posteriores a su purificación por cromatografía en columna debido a su ya comentada inestabilidad.

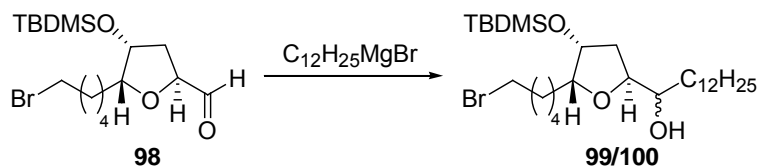
Esquema 4.2.23



Se realizaron algunas pruebas de adición del reactivo de Grignard (esta vez comercial) sobre el aldehído **98** dado que las condiciones empleadas para la reacción sobre el modelo con el acetato (Esquema 4.2.18) no funcionaron como se esperaba. Se hicieron variaciones de temperatura, también de disolvente y en una ocasión se empleó un ácido de Lewis (MgBr_2) para activar el aldehído pero no se produjeron diferencias significativas en el rendimiento de la reacción (Tabla 4.1).²⁴⁹ En los tres casos se recuperaron pequeñas cantidades de **98** sin que se observara epimerización del carbono en α al aldehído.

Tabla 4.1. Adiciones de bromuro de dodecilmagnesio sobre el aldehído **98**.

²⁴⁹ En todos los experimentos, se formaron cantidades significativas de $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{OH}$ que de nuevo dificultaron las purificaciones en columna cromatográfica de los crudos de reacción.



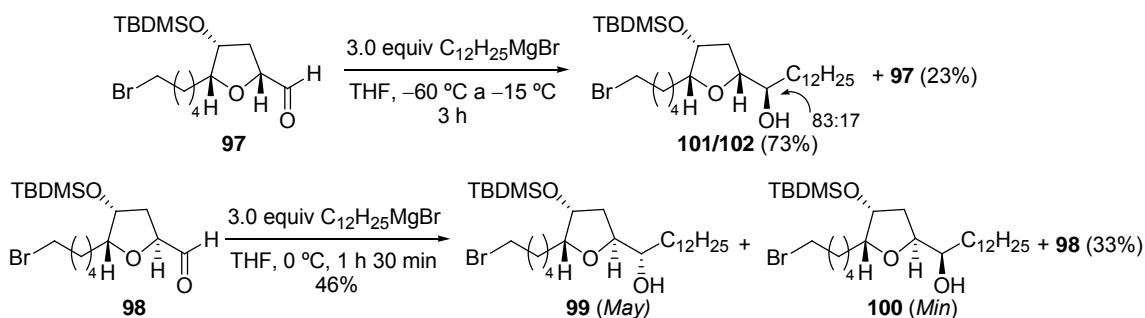
<u>Equiv</u>	<u>t</u>	<u>T</u>	<u>Disolvente</u>	<u>Aditivo</u>	<u>Rdto</u> ^a
2.0	1 h 30 min	0 °C	THF	---	62%
3.0	1 h 30 min	-78 °C a 0 °C	Et ₂ O	---	57%
3.0	3 h 45 min	-40 °C a -30 °C	Et ₂ O	3.0 equiv MgBr ₂ ·Et ₂ O ^b	61%

^a Los rendimientos son aproximados ya que las pruebas se hicieron con muy poca masa de **98**.

^b Generado en el momento de la reacción.

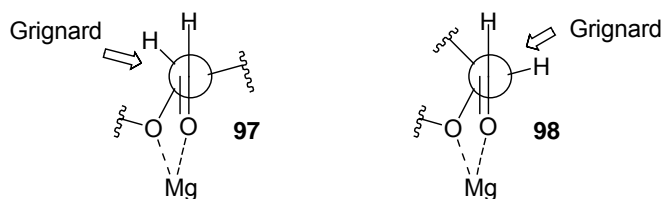
Finalmente, la adición de bromuro de dodecilmagnesio en THF a baja temperatura (-60 °C a -15 °C) sobre el aldehído **97** condujo a una mezcla inseparable 83:17 de los alcoholes correspondientes **101/102** siendo el mayoritario el producto *anti*. Se recuperó también producto de partida sin reaccionar (23%). Con el aldehído **98**, se hizo la reacción a 0 °C y en este caso, de la mezcla de los dos alcoholes **99** y **100** obtenida inicialmente (46%), sí pudieron separarse mediante una segunda cromatografía (Esquema 4.2.24). En esta serie (la 2,5-*trans*) no pudo determinarse por RMN la relación de los productos obtenidos aunque por las cantidades obtenidas de ambos tras separación se pudo concluir que el mayoritario fue también el producto *anti* **99**.

Esquema 4.2.24



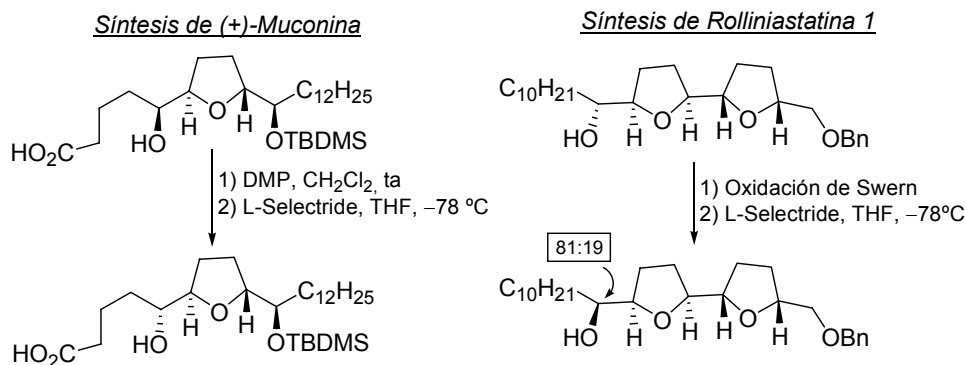
En ambos casos, los productos mayoritarios obtenidos coinciden con la predicción del modelo de *Cram* quelado, de forma que el ataque del nucleófilo se produce por el lado del sustituyente menos voluminoso (H) en el carbono asimétrico adyacente al aldehído (Esquema 4.2.25). En ambas series los productos mayoritarios fueron los isómeros *anti* que es la configuración más habitual en los productos naturales de esta familia.

Esquema 4.2.25



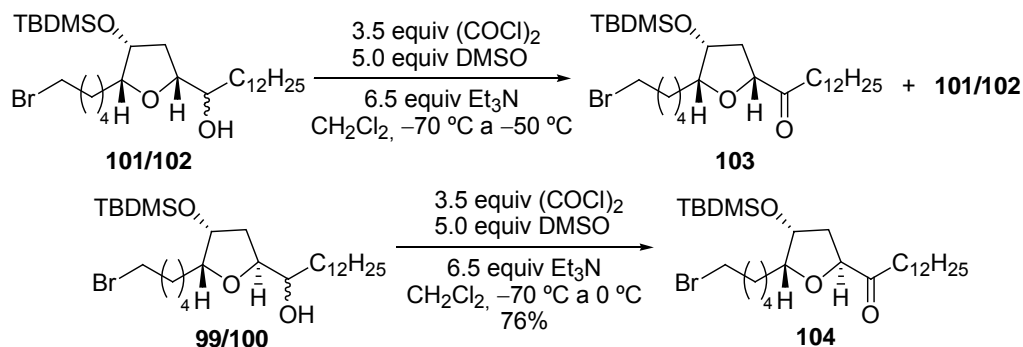
A pesar de que el producto mayoritario en cada caso es el esperado, decidimos realizar experimentos de oxidación y reducción. De esta forma, trataríamos de obtener los isómeros minoritarios selectivamente o bien enriquecer las mezclas ya obtenidas. Esta estrategia ha sido utilizada con frecuencia en aproximaciones sintéticas de diversos grupos para establecer las configuraciones correctas en los carbonos adyacentes al anillo de tetrahidrofurano. En el esquema 4.2.26 se muestran dos ejemplos de esta estrategia que han sido utilizados en las síntesis totales de (+)-*Muconina*^{200b} y *Rolliniastatina 1*.^{79b}

Esquema 4.2.26



Las oxidaciones de Swern de las mezclas de alcoholes **99/100** y **101/102** condujeron a las cetonas correspondientes con diferente resultado para cada serie. En la serie 2,5-*cis* se recuperó producto de partida porque en la mezcla de disolventes en la que se siguió la reacción (CCF) no se diferenciaban el producto de partida **101/102** y la cetona **103**. Sin embargo, en la serie 2,5-*trans* la evolución de la reacción pudo seguirse sin problemas por CCF y se obtuvo la cetona **104** con buen rendimiento (Esquema 4.2.27).

Esquema 4.2.27



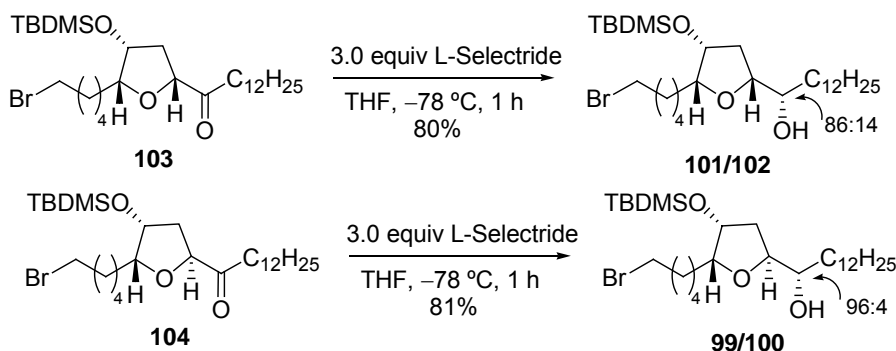
Las reducciones de las cetonas, se hicieron con disolución comercial de L-Selectride para dar en ambos casos mezclas de alcoholes. En el caso de la cetona **103** se obtuvo una mezcla 86:14 de alcoholes en la que el mayoritario era el producto *sin* y por tanto con la secuencia de oxidación reducción se conseguía llevar a cabo la inversión en ese centro. En el caso de la cetona **104** la reducción con L-Selectride condujo a una mezcla 96:4 de alcoholes en la que el isómero *anti* era mayoritario de nuevo. Por tanto, en este caso se había conseguido

^{200b} Yoshimitsu, T.; Makino, T.; Nagaoka, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1993-1998.

^{79b} Keum, G.; Hwang, C. H.; Kang, S. B.; Kim, Y.; Lee, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10396-10399.

enriquecer en el isómero *anti* la mezcla de alcoholes de partida. De hecho, después de purificación por cromatografía en columna sólo se pudo aislar dicho diastereómero.

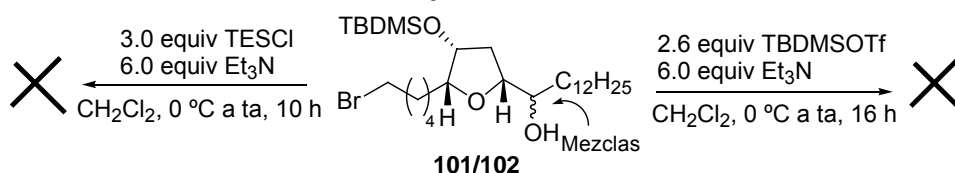
Esquema 4.2.28



Decidimos a continuación proteger el alcohol secundario generado para que no interfiriese en etapas posteriores. Por ejemplo, en la reacción de Wittig posterior con el OH libre, deberíamos usar un equivalente más de base y esto podía afectar a la butenolida presente en el fragmento de aldehído. Además serviría para tratar de separar los dos diastereómeros **101/102** en el caso de la serie 2,5-*cis*. En este momento, se nos planteaban dos opciones: tratar de introducir un protector tipo éter por ejemplo o de nuevo introducir un silil éter. La primera opción permitiría diferenciar ambos alcoholes y así se podría llevar a cabo la eliminación selectiva del hidroxilo presente en el anillo de tetrahidrofurano para llegar al tipo de acetogeninas más comunes ya comentado. La segunda opción (por la que finalmente nos decantamos), nos permitiría quitar los dos protectores en la misma etapa y acceder a análogos del tipo de acetogeninas menos comunes o llamadas “no clásicas”.

Sobre mezclas de alcoholes **101/102** intentamos la protección en las mismas condiciones de sililación empleadas para el hidroxilo del anillo de THF con TBDMSOTf pero no funcionaron y se recuperaron las mezclas de alcoholes de partida. Pensamos que quizá un grupo algo menos voluminoso que el TBDMS se incorporaría más fácilmente. Sin embargo, el tratamiento con TESCI y Et_3N , usando diclorometano como disolvente tampoco proporcionó los productos de sililación (Esquema 4.2.29).

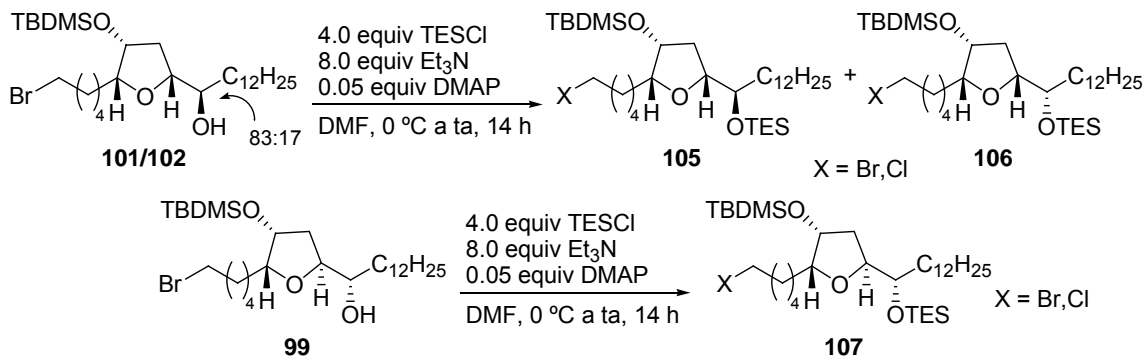
Esquema 4.2.29



Finalmente hicimos un ensayo a pequeña escala de estas mismas condiciones en DMF y en presencia de DMAP en cantidades catalíticas. Estas condiciones funcionaron bien a pequeña escala. Sin embargo, cuando tratamos de escalar las dos series de forma paralela y transcurrieron varias horas (14 h) de reacción pudimos detectar dos productos de reacción en cada caso. Pudimos comprobar, tras el análisis de los datos espectroscópicos de las mezclas, que sorprendentemente parte del Br se había intercambiado por Cl. En el medio polar de

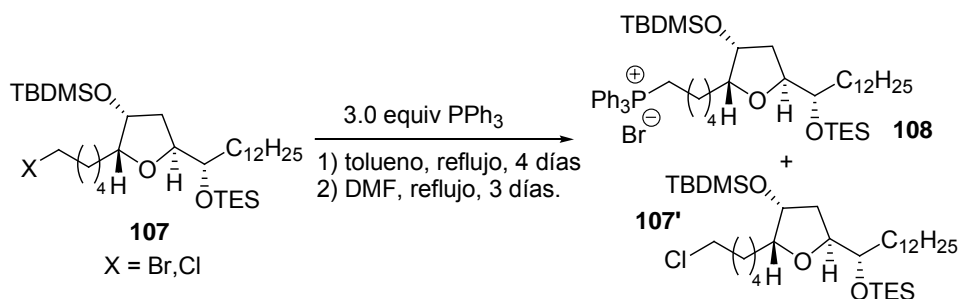
reacción (DMF) que favorece los procesos S_N2 , se producía parcialmente el desplazamiento de Br por el cloruro de trietilamonio generado en el medio (Esquema 4.2.30). En el caso de la serie 2,5-*cis* en la que se partía de la mezcla 83:17 de alcoholes **101/102**, se obtuvieron los correspondientes derivados sililados **105** y **106** (que pudimos separar por cromatografía) en los que el 28% del Br se había intercambiado por Cl. En la serie 2,5-*trans* en la que se partía de un único diastereómero **99**, la proporción de producto clorado en **107** fue algo mayor (35%). En ningún caso pudieron separarse los productos clorados por cromatografía en columna.

Esquema 4.2.30



A pesar de este contratiempo, debíamos intentar formar la sal de fosfonio a partir de las mezclas ya que no podían separarse. Hicimos una prueba sobre el sustrato **107** para formar la sal de fosfonio en tolueno con PPh_3 recientemente recristalizada. Después de cuatro días a reflujo de tolueno observamos por ^1H RMN que gran parte del bromuro había reaccionado pero el cloruro se mantenía intacto. Sometimos a la misma mezcla a reflujo de DMF con PPh_3 para ver si en condiciones más enérgicas (mayor temperatura) también el cloruro reaccionaba pero fue inútil. El bromuro reaccionó completamente pero el del cloruro no reaccionó y obtuvimos una mezcla de sal de fosfonio **108** y del cloruro **107'** (Esquema 4.2.31).

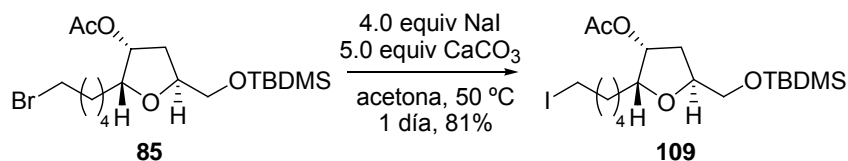
Esquema 4.2.31



Por tanto no era factible aprovechar de forma efectiva el producto de incorporación de Cl para la reacción de Wittig posterior. Decidimos intentar la transformación de las mezclas Br/Cl en los yoduros correspondientes que en principio serían más reactivos frente a la posterior formación de sal de fosfonio. Hicimos un ensayo previo con el sustrato modelo **85** más sencillo que nos daría información en dos sentidos. Por un lado comprobaríamos que al menos el Br reaccionaba en esas condiciones y se intercambiaba por yodo. Y en segundo lugar nos informaba de si los silil éteres (al menos el TBDMS) no se veían afectados. El yoduro **109** se

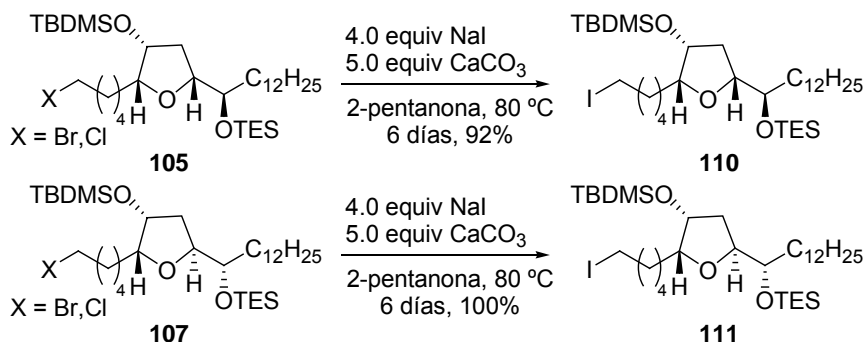
obtuvo con buen rendimiento tras 1 día de reacción a 50 °C por tratamiento con exceso de NaI y CaCO₃ en acetona (Esquema 4.2.32).

Esquema 4.2.32



Después de un par de intentos con estas condiciones (acetona 50 °C) sobre las mezclas que contenían cloruros, comprobamos que éstos seguían sin reaccionar o al menos no se apreciaba reacción después de un tiempo razonable. Cambiamos la acetona por 2-pentanona (destilada previamente) para poder elevar la temperatura a 80 °C y así favorecer también el intercambio de Cl por I. Así conseguimos finalmente sintetizar con excelente rendimiento los ioduros **110** y **111** (Esquema 4.2.33).

Esquema 4.2.33



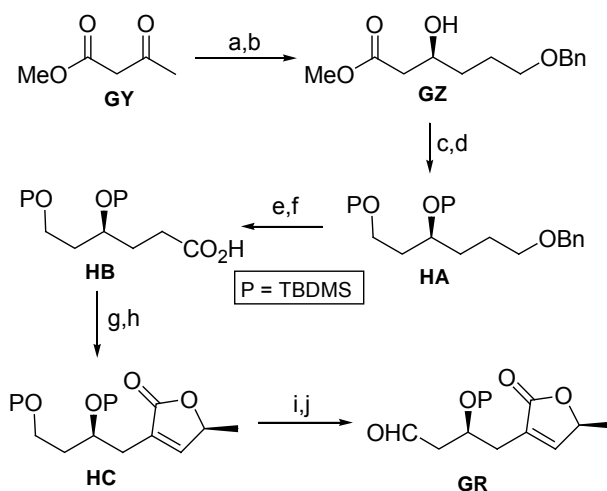
A modo de conclusión de este apartado puede decirse que a pesar de haber abandonado el objetivo inicial, habíamos conseguido sintetizar los intermedios avanzados **110** y **111** que poseen parte del esqueleto básico de acetogeninas si nos fijamos en el anillo de tetrahydrofurano (series 2,5-*cis* y 2,5-*trans*) y la cadena lateral hidrocarbonada. Adicionalmente, habíamos decidido conservar el hidroxilo en posición 3 del heterociclo lo que permitiría acceder a derivados o análogos del tipo menos común de productos naturales de la familia objeto del estudio.

4.2.3. Fragmento de butenolida.

El fragmento de butenolida **GR** que se mostró el análisis retrosintético general es un fragmento conocido, descrito por *Koert y col.* en once etapas partiendo del β -cetoéster **GY** (Esquema 4.2.34).^{214b} Como etapas clave de esta secuencia hay que destacar una hidrogenación asimétrica de Noyori y una alquilación con (S)-óxido de propileno mediante las que se incorporan los dos estereocentros del fragmento **GR**.

^{214b} Baürle, S.; Hoppen, S.; Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1263-1266.

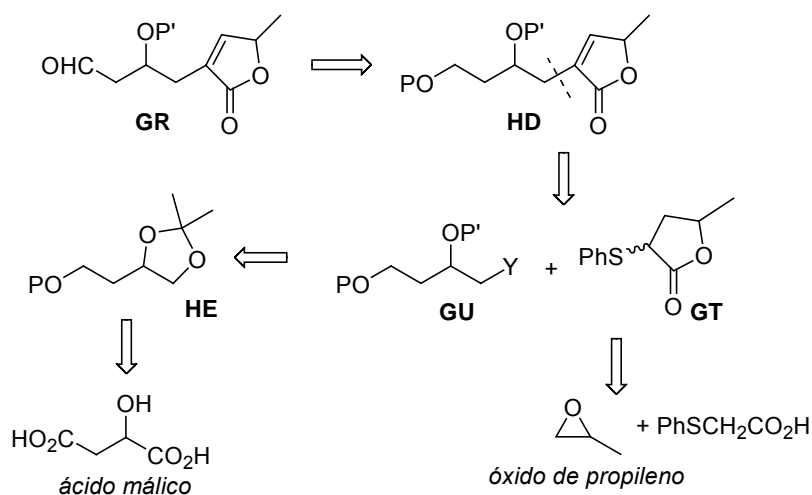
Esquema 4.2.34



Condiciones: a) NaH, *n*-BuLi, Br(CH₂)₂OBn, THF, -30 a -10 °C. b) H₂, Ru-(S)-BINAP, 95 °C. c) BH₃·SMe₂, THF, 60 °C. d) TBDMSCl, imidazol, DMAP, CH₂Cl₂, ta. e) H₂, Pd/C, EtOAc. f) Swern y NaClO₂/NaH₂PO₄·2H₂O. g) LDA, (S)-óxido de propileno, THF. h) KHMDS, PhSeCl, MMPP, THF/MeOH. i) CSA, CH₂Cl₂/MeOH, j) DMP, piridina, CH₂Cl₂.

Nosotros nos planteamos la síntesis de **GR** intentando reducir el número de etapas y haciendo una aproximación más convergente (Esquema 4.2.35). El aldehído **GR** provendría del intermedio **HD** que posee dos alcoholes diferenciados con dos grupos protectores diferentes. La desconexión entre la butenolida y la cadena lateral en **HD** conduce a los fragmentos descritos **GT** y **GU** que se unirían por alquilación siendo Y un buen grupo saliente. La sulfenil lactona **GT** proviene de la unión de dos fragmentos comerciales: ácido feniltioacético y óxido de propileno. Mediante una operación de transformación de grupos funcionales el fragmento **GU** derivaría del acetónido **HE** que a su vez proviene de ácido málico comercial.

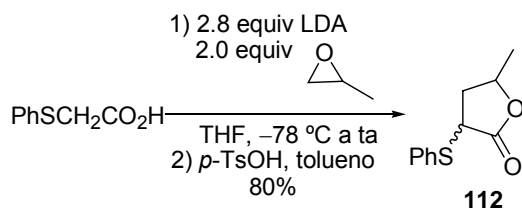
Esquema 4.2.35



La α -sulfenil γ -valerolactona **GT** es un fragmento conocido y puede obtenerse en un solo paso de reacción mediante reacción de la especie litiada del ácido feniltioacético con óxido de propileno a -78 °C y lactonización en presencia de *p*-TsOH del intermedio resultante

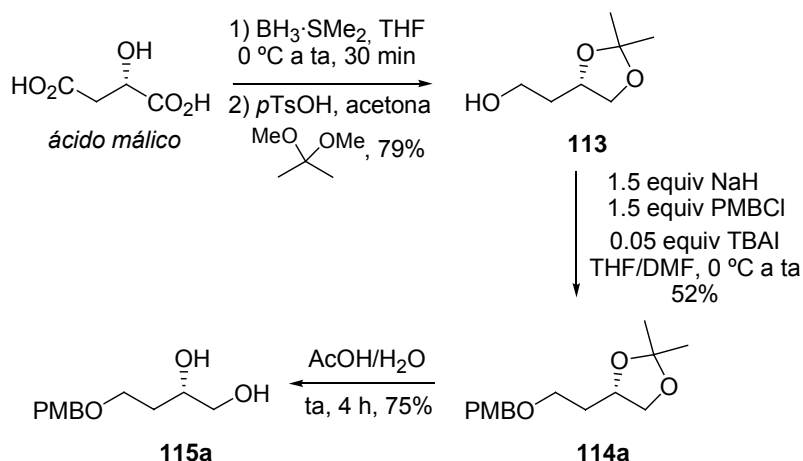
(Esquema 4.2.36).²⁵⁰ Decidimos partir de óxido de propileno racémico con idea de comprobar la viabilidad de nuestra aproximación. La lactona **112**, se preparó en escala de 30 mmol con buen rendimiento después de los dos pasos de síntesis.

Esquema 4.2.36



La síntesis del fragmento **GU** comienza con la reducción a 0 °C con borano del ácido (S)-málico en THF.²⁵¹ Después de una filtración, el triol resultante se disolvió en acetona para formar el acetónido **113** por reacción con 2,2-dimetoxipropano con catálisis ácida. El alcohol primario libre se protegió como *p*-metoxibencil éter por reacción con PMBCl y NaH en presencia de ioduro de tetra-*n*-butilamonio (TBAI) para dar el intermedio **114a**. A continuación se hidrolizó el acetónido en medio ácido acuoso para dar el 1,2-diol **115a** (Esquema 4.2.37).²⁵²

Esquema 4.2.37



Pudimos comprobar que los sustratos con el grupo PMB eran difíciles de purificar y no resultaron ser muy estables. Además, el rendimiento de la reacción de formación de **114a** no era tan bueno como el descrito (94%). Por tanto decidimos cambiar el grupo PMB por un Bn que nos aportaba similares características y tanto el correspondiente acetónido como el diol libre eran productos descritos.²⁵³ El rendimiento en la obtención del derivado bencilado **114b** fue considerablemente mejor que el de su análogo **114a**. En el esquema 4.2.38 se muestra la misma secuencia que seguimos pero con el grupo benciloxi hasta la obtención del 1,2-diol **115b**.

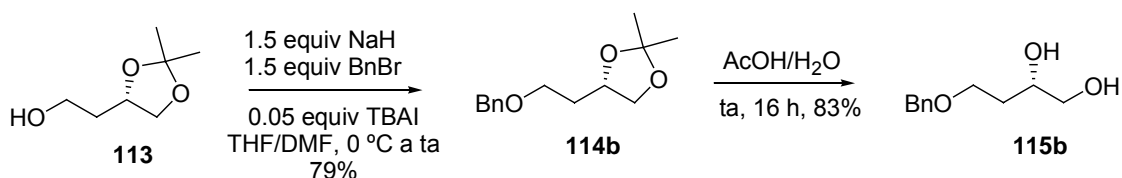
²⁵⁰ White, J. D.; Somers, T. C.; Reddy, G. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4991-4998.

²⁵¹ Smith III, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10935-10946.

²⁵² Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4819-4822.

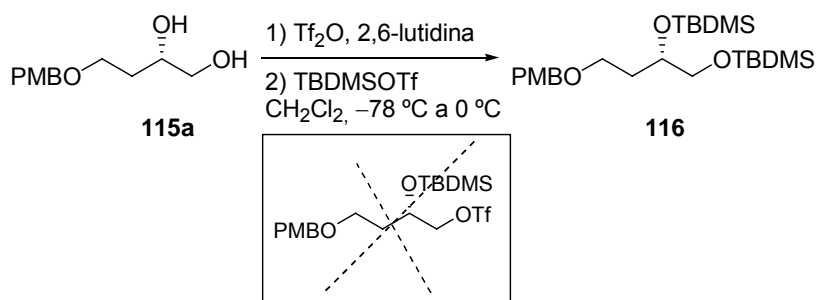
²⁵³ a) Martin, J. C.; Smees, D. F.; Verheyden, J. P. H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 755-759. b) Börner, A.; Ward, J.; Ruth, W.; Holz, J.; Kless, A.; Heller, D.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10419-10430.

Esquema 4.2.38



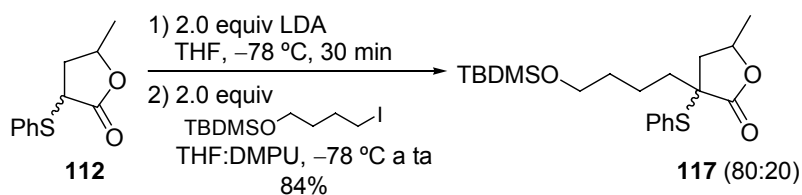
El siguiente paso consistía en transformar el 1,2-diol **115a** o el **115b** en el producto con un triflato en la posición primaria y un *tert*-butildimetilsilil éter en la secundaria. Se trata de una secuencia *one-pot* que comienza por el tratamiento con Tf_2O en presencia de 2,6-lutidina, seguido de adición de TBDMSOTf a baja temperatura.²⁵⁴ Las varias veces que se intentó la reacción se obtuvo el producto disililado pero nada del triflato (Esquema 4.2.39).

Esquema 4.2.39



Se decidió por el momento simplificar el fragmento de aldehído eliminando el estereocentro oxigenado que proviene del ácido málico. El fragmento buscado fue descrito por *Marshall y col.* de forma ópticamente pura dentro de un trabajo titulado “Síntesis modular de acetogeninas de *Annonaceae*”.²⁵⁵ La reacción de la especie litiada de **112** a -78°C con *tert*-butil(4-iodobutoxi)-dimetilsilano comercial en una mezcla THF:DMPU condujo al producto de alquilación **117** como mezcla 80:20 de diastereómeros con 84% de rendimiento (Esquema 4.2.40).

Esquema 4.2.40



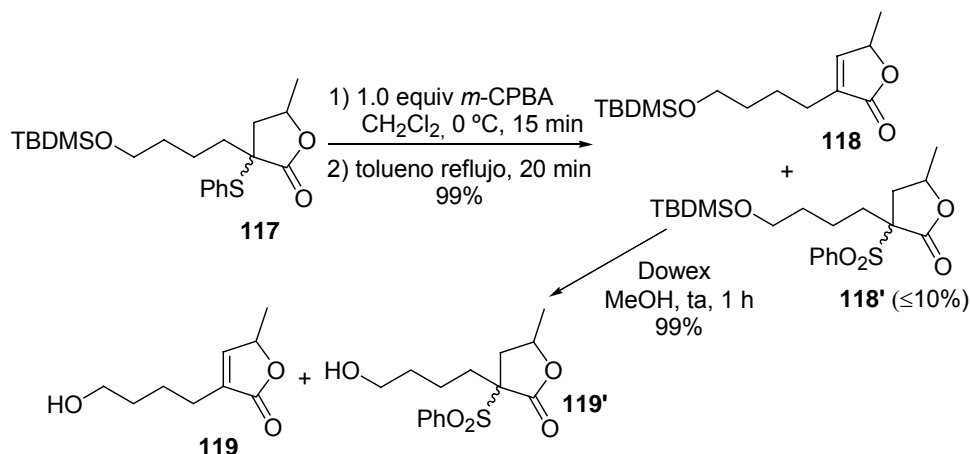
A pesar de que la adición de *m*-CPBA se realizó lentamente para la oxidación del sulfuro a sulfóxido para su posterior eliminación pirolítica, se produjo en todos los casos sobreoxidación a la correspondiente sulfona. Las proporciones de sulfona dependieron de la escala a la que se realizó la reacción pero nunca fueron superiores al 10%. A pesar de los múltiples esfuerzos realizados para la obtención de la butenolida **118** completamente pura, la separación total del producto secundario fue imposible (Esquema 4.2.41). En una ocasión se intentó la separación antes de llevar a cabo la pirólisis del sulfóxido. Aunque en este caso la

²⁵⁴ Mori, Y.; Yaegashi, K.; Furukawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8158-8159.

²⁵⁵ Marshall, J. A.; Piettre, A.; Paige, M. A.; Valeriote, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1771-1779.

separación por cromatografía en columna era mejor, tampoco resultó del todo efectiva. Tampoco la desililación de la mezcla **118** y **118'** por tratamiento con Dowex en MeOH condujo al producto puro **119**. También en este caso la separación del análogo **119'** con la sulfona resultó prácticamente imposible.

Esquema 4.2.41



La reacción de oxidación de **119** para dar el aldehído correspondiente está descrita en el citado trabajo de *Marshall y col.* con TPAP y NMO. Ensayamos esas condiciones y después de 5 días de reacción aislamos únicamente un 36% del aldehído **120** y recuperamos un 30% de producto de partida. Probamos a continuación la oxidación con PCC y aunque el rendimiento ascendió hasta un 69% decidimos probar las condiciones de oxidación de Swern. Como puede verse en la tabla 4.2, con estas últimas condiciones obtuvimos el aldehído con un 88% de rendimiento. El aldehído **120** tampoco pudo obtenerse del todo puro ya que el producto **120'** que proviene de la sobreoxidación del átomo de azufre también sufría oxidación para dar su correspondiente aldehído que resultó de nuevo difícil de separar. Se observó que el aldehído **120** descomponía con el paso de los días y por tanto se intentó llevar a cabo la unión de los dos fragmentos sintetizados lo antes posible.

Tabla 4.2. Reacciones de oxidación del alcohol **119**.

119	120
<u>Condiciones</u>	<u>Rendimiento</u>
TPAP, ^a NMO, CH ₂ Cl ₂ , ta, 5 días	36%
PCC, ^a CH ₂ Cl ₂ , ta, 1 h 30 min	69%
(COCl) ₂ , DMSO, Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂	88%

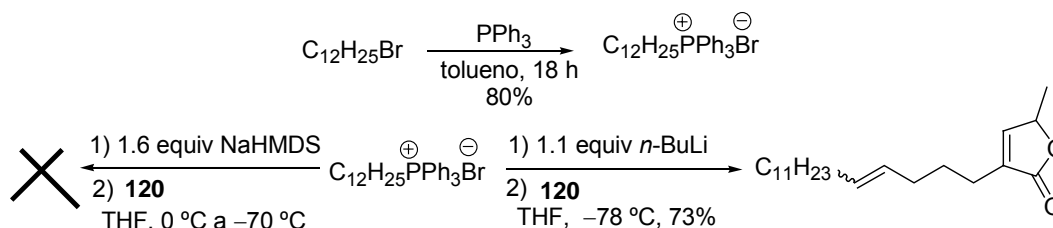
^a Se realizaron un par de adiciones de reactivos sin que se apreciara evolución.

4.2.4. Unión de los dos fragmentos

Como se comentó en la introducción de esta sección, la unión de los fragmentos de tetrahydrofurano y de butenolida se realizaría mediante reacción de Wittig. Antes de hacer reaccionar los mencionados fragmentos decidimos realizar un par de ensayos para comprobar que el producto secundario que acompañaba al aldehído (sulfona) no afectaba a la reacción, y también para la elección de la base con la que formaríamos el iluro de fósforo.

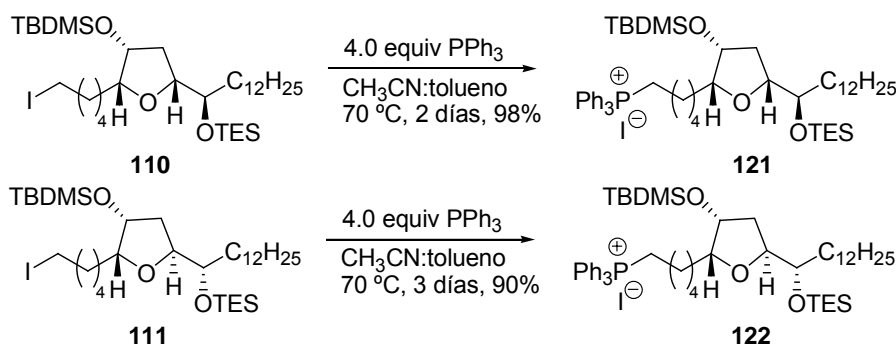
Tomamos bromuro de dodecilo (previamente destilado) y formamos la correspondiente sal de fosfonio por reacción con trifenilfosfina en tolueno a reflujo. La primera base que probamos para formar el iluro fue NaHMDS a 0 °C y luego añadimos el aldehído disuelto en THF a -70 °C.²¹³ No hubo reacción y se recuperó la sal de fosfonio sin reaccionar. A continuación la sal de fosfonio fue sometida a un riguroso proceso de secado y se utilizó *n*-BuLi como base a -78 °C y se formó el producto de olefinación con un 73% de rendimiento (Esquema 4.2.42).

Esquema 4.2.42



La formación de las sales de fosfonio **121** y **122** a partir de los ioduros **110** y **111** de ambas series se llevó a cabo por reacción con trifenilfosfina en una mezcla 1:1 de tolueno y acetonitrilo a 70 °C (Esquema 4.2.43). Las sales de fosfonio se obtuvieron con buen rendimiento y pudieron aislarse y purificarse por cromatografía en columna. A continuación, se secaron cuidadosamente y se conservaron en desecador durante la noche anterior a la reacción de olefinación.

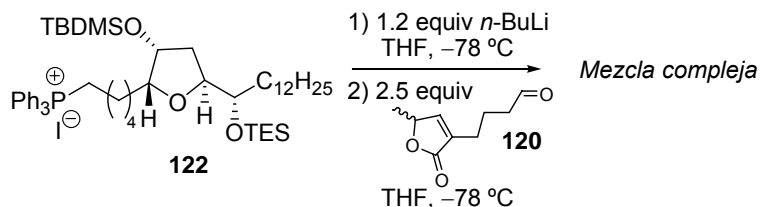
Esquema 4.2.43



²¹³ Bäurle, S.; Peters, U.; Friedrich, T.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2207-2217.

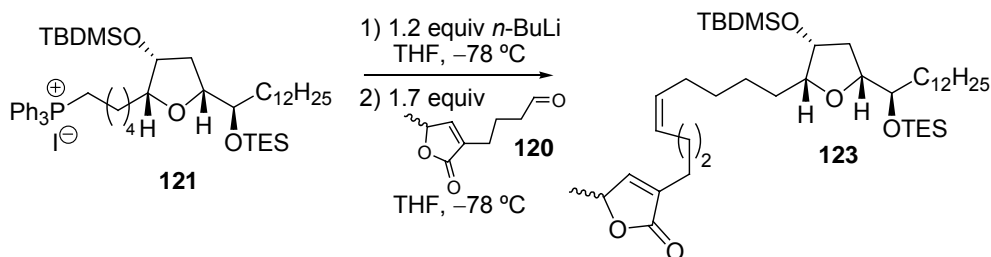
El intento de reacción Wittig sobre la sal de fosfonio **122** no condujo al producto de olefinación esperado y se obtuvo una mezcla compleja de reacción. Esta reacción se realizó a pequeña escala y a pesar de recuperarse parte de **122**, no fue suficiente cantidad como para realizar otro ensayo.

Esquema 4.2.44



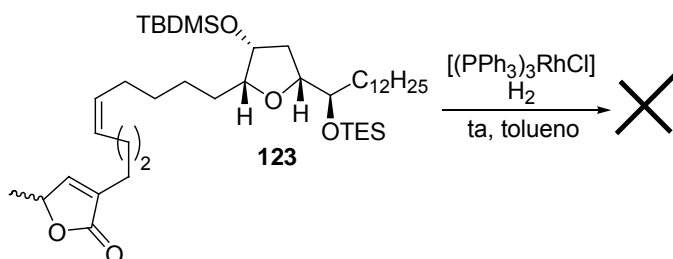
En el caso de la sal **121** se extremaron las precauciones e incluso se redistiló el THF. También se redujo ligeramente la cantidad de aldehído tratando de minimizar la formación de productos secundarios. El rendimiento de la reacción no fue bueno (23%) pero pudo obtenerse puro el producto de olefinación **123** como mezcla *Z:E* sin determinar. También se recuperó parte de la sal de fosfonio de partida impura.

Esquema 4.2.45



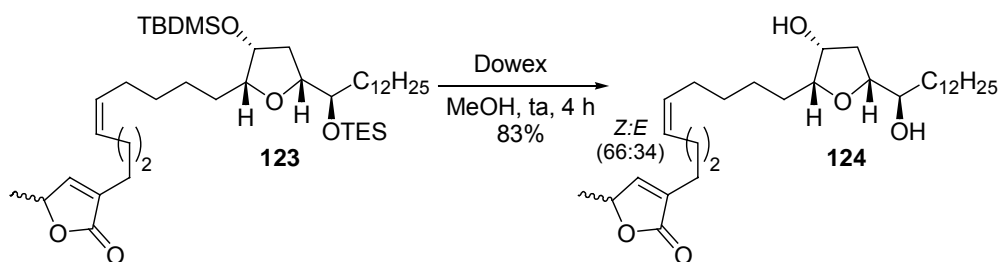
El paso siguiente debía ser la hidrogenación del doble enlace. En la bibliografía se describe la reducción de estos dobles enlaces utilizando las condiciones de Wilkinson o bien con diimida para que no se viera afectada la butenolida. Realizamos dos intentos sobre **123** con el catalizador de Wilkinson con H₂ a presión atmosférica, y se recuperó el producto de partida inalterado sin que se detectase nada del producto de cadena saturada (Esquema 4.2.46).

Esquema 4.2.46



Pasamos a realizar la desprotección de los silil éteres en **123** (Esquema 4.2.47). En un paso pudimos quitar los dos protectores empleando las condiciones ya mencionadas de la resina Dowex en MeOH y obtuvimos **124** con buen rendimiento. En este caso se pudo determinar la relación de isómeros *Z:E* que resultó ser 64:36.

Esquema 4.2.47



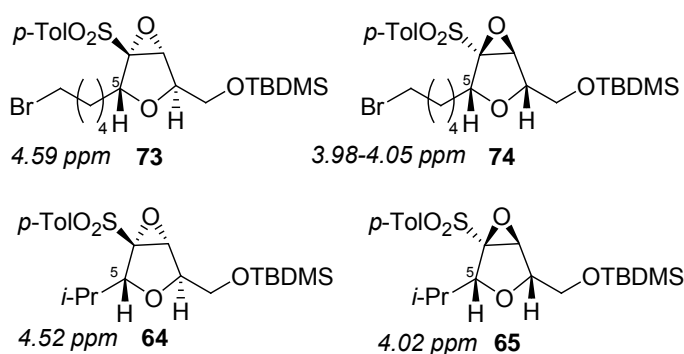
Dado que en ese momento no contábamos con la suficiente masa de **124** ni de los precursores inmediatos, decidimos no realizar más ensayos de reducción del doble enlace,²⁵⁶ y terminamos así con nuestra aproximación sintética a acetogeninas.

4.2.5. Asignación estructural.

La estructura de los compuestos sintetizados se estableció fundamentalmente en base a los datos de ^1H y ^{13}C RMN. Se compararon los datos espectroscópicos de los intermedios sintetizados con los de productos análogos descritos y caracterizados en nuestro grupo así como los de productos similares descritos en la bibliografía.

En el esquema 4.2.48 se muestran los desplazamientos químicos de ^1H RMN comparados de los sulfonil oxiranil tetrahidrofuranos **64**, **65**, **73** y **74**. En el grupo de trabajo se ha observado que el protón H-5 del anillo de tetrahidrofurano presenta un desplazamiento químico superior cuando se trata de los derivados 2,5-*trans*.

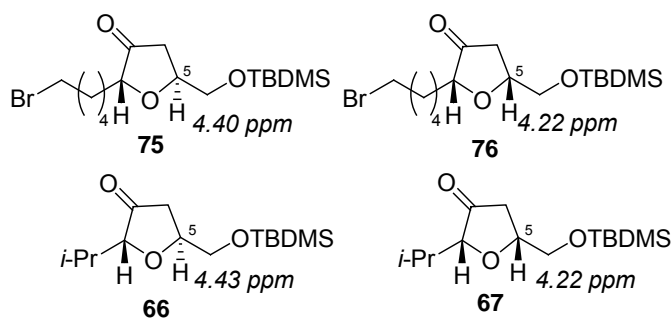
Esquema 4.2.48



Algo similar ocurre con las cetonas derivadas de los sulfonil oxiranos mencionados por apertura reductora. En el esquema 4.2.49 aparecen los desplazamientos químicos de ^1H RMN de las cetonas **75** y **76** presentadas en esta memoria comparados con los de los análogos estudiados anteriormente en el grupo de trabajo **66** y **67**. Como puede verse, el desplazamiento químico de H-5 es mayor para los derivados 2,5-*trans* que para los 2,5-*cis*.

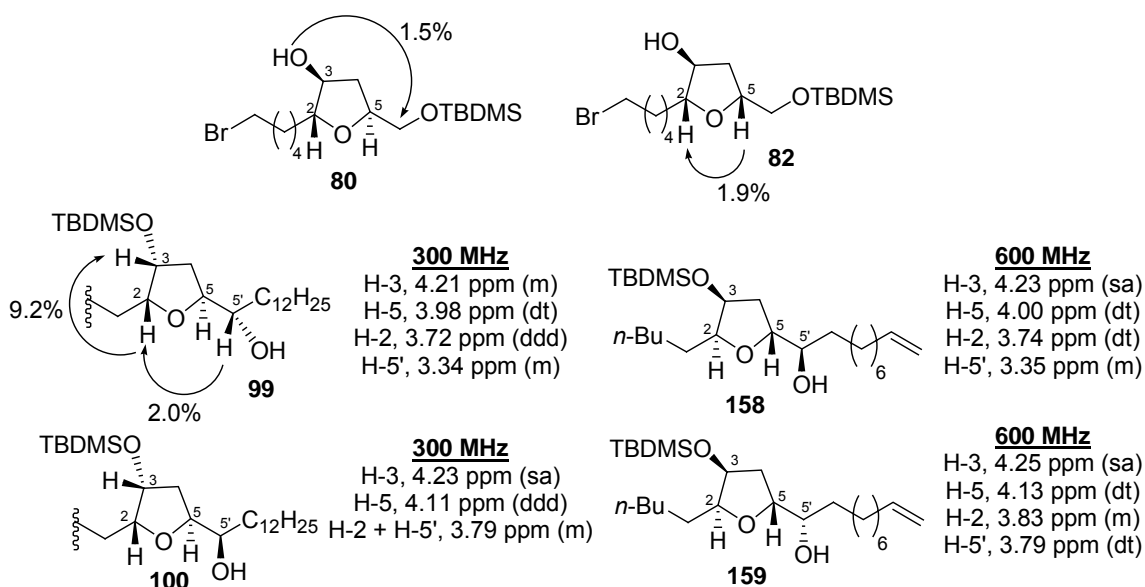
Esquema 4.2.49

²⁵⁶ Para ver un ejemplo de acetogenina con doble enlace en una de sus cadenas laterales, ver: Alali, F. Q.; Rogers, L.; Zhang, Y.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5833-5844.



En el esquema 4.2.50 se muestran algunos datos de NOE diferencial representativos para los derivados reducidos **80**, **82** y para el derivado avanzado **99**. En el caso de **82** el NOE entre los protones H-2 y H-5 pone de manifiesto la configuración 2,5-*cis* del anillo de tetrahidrofurano. También se muestra la comparación de desplazamientos químicos de ^1H de **99** y su epímero en C-5' **100**, con los productos descritos en la bibliografía **158** y **159** que son estructuralmente análogos a los intermedios preparados en esta tesis doctoral.^{172f}

Esquema 4.2.50



4.3. CONCLUSIONES.

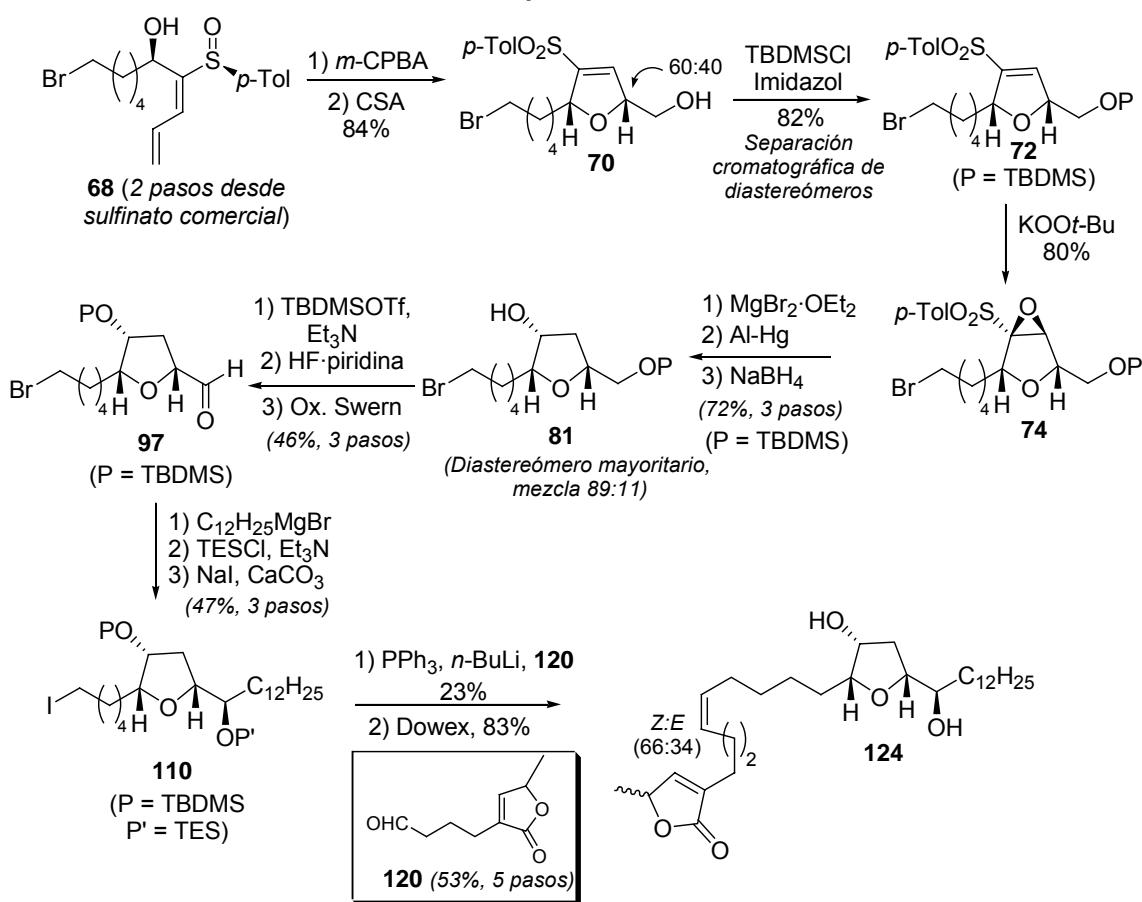
A lo largo de este capítulo se han mostrado los esfuerzos dirigidos hacia aproximaciones sintéticas a acetogeninas. Este proyecto surgió como aplicación de los métodos desarrollados en el grupo para la síntesis de tetrahidrofuranos altamente funcionalizados basados fundamentalmente en reacciones de epoxidación y en transformaciones de los epóxidos resultantes. A pesar de no haber conseguido el objetivo inicial planteado por las razones que ya se han detallado, esta primera incursión en este campo abre el camino a futuros planteamientos sintéticos y diversos estudios. Sería interesante

^{172f} Wang, Z.-M.; Shen, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1414-1418.

plantear nuevas aproximaciones que pudieran introducir un estereocentro oxigenado en la otra posición adyacente al anillo de THF, así como poder sintetizar más derivados con el hidroxilo dentro del anillo y comprobar el efecto en la actividad de estos compuestos ya que son menos comunes.

En el siguiente esquema se muestra resumida la secuencia que hemos llevado a cabo. Como puede verse, en general los rendimientos de las reacciones anteriormente estudiadas en el grupo son buenos. Sin embargo, y en vista del contratiempo encontrado al intercambiarse parcialmente el Br por Cl sería necesario optimizar la protección del alcohol adyacente al núcleo de tetrahidrofurano. Por otro lado, sería necesario una mejora de las condiciones para obtener un rendimiento aceptable en la reacción de Wittig. Por falta de tiempo, no pudo profundizarse en el desarrollo de esta reacción ni tampoco en la síntesis del fragmento de butenolida ópticamente puro y con un centro quiral adicional.

Esquema 4.3.1



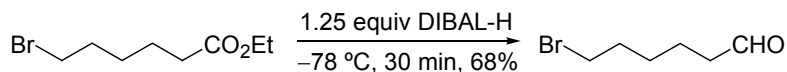
4.4. PARTE EXPERIMENTAL.

4.4.1. Síntesis de productos de partida.

4.4.1.1. Procedimiento general de reducción de ésteres con DIBAL-H.

A una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de un equivalente de éster en el disolvente apropiado (THF, hexano, Et_2O), se adicionó gota a gota una disolución de DIBAL-H en hexano. La mezcla se agitó con subida gradual de la temperatura hasta ambiente hasta que el producto de partida hubo desaparecido. La hidrólisis de la reacción se llevó a cabo de dos formas diferentes en función de la naturaleza del producto de partida, bien con disolución de HCl 4 N o simplemente con H_2O . En el caso de la hidrólisis con H_2O se adicionaron también porciones variables de disolución saturada de sal de Rochelle (tartrato de sodio y potasio) para facilitar la disolución de las sales de aluminio generadas en la hidrólisis de la mezcla de reacción. En ocasiones estas sales no pudieron disolverse del todo y fue necesario realizar una filtración a vacío y realizar lavados con el disolvente adecuado. Tras separación de fases, la fase orgánica se lavó con disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla apropiada de eluyentes.

4.4.1.2. Síntesis de 6-bromohexanal.²⁵⁷

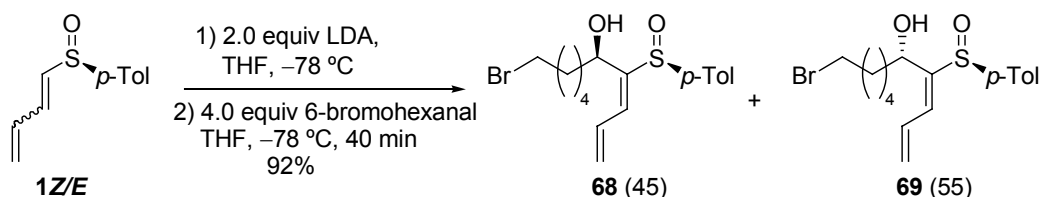


A partir de una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 6-bromohexanoato de etilo recientemente destilado (10.7 mL, 13.4 g, 60 mmol) en THF (90 mL) y de DIBAL (75 mL, 75 mmol, disolución 1.0 M en hexano), siguiendo el procedimiento general (30 min) y después de purificación mediante cromatografía en columna (0-10% EtOAc-hexano) se obtuvieron 7.33 g (68%) de 6-bromohexanal como aceite incoloro. Los datos del aldehído sintetizado coincidieron con los del producto descrito en la bibliografía.

Datos de 6-bromohexanal: $R_f = 0.20$ (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.45 (m, 2 H, CH_2), 1.64 (m, 2 H, CH_2), 1.86 (m, 2 H, CH_2), 2.44 (dt, 2 H, $J = 7.3, 1.7\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-2}$), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8\text{ Hz}$, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 9.75 (t, 1 H, $J = 1.5\text{ Hz}$, CHO).

²⁵⁷ Trost, B. M.; Wagner, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6112-6114.

4.4.1.3. Síntesis de (+)-(5*R*,*S*₅)-(4*E*)-10-Bromo-4-(*p*-tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-ol, **68**, y (-)-(5*S*,*S*₅)-(4*E*)-10-Bromo-4-(*p*-tolilsulfinil)deca-1,3-dien-5-ol, **69**.

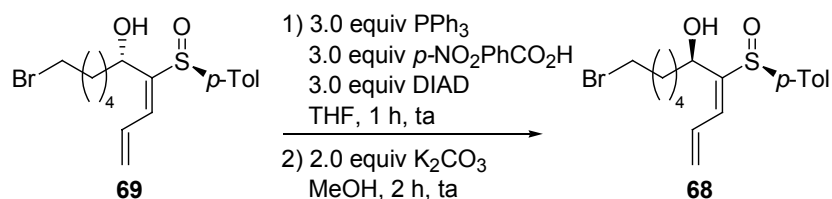


A partir de *i*-Pr₂NH (3.03 mL, 2.19 g, 21.6 mmol, 2.1 equiv), en 62 mL de THF y *n*-BuLi (1.6 M, 12.9 mL, 20.6 mmol, 2.0 equiv) y una disolución de la mezcla de dienil sulfóxidos **1E/1Z** (1.97 g, 10.3 mmol, 1.0 equiv) en 52 mL de THF y de 6-bromohexanal (7.3 g, 41.0 mmol, 4.0 equiv), según el procedimiento general (40 min), se obtuvo una mezcla 45:55 de los hidroxi sulfinil dienos **68** y **69**, que se purificó mediante cromatografía en columna (0-10% EtOAc-CH₂Cl₂), proporcionando 3.03 g (41%) de 6-bromohexanal recuperado, 1.68 g (44%) de **68** y 1.85 g (48%) de **69**, ambos como aceites incoloros.

Datos de **68**: *R*_f = 0.35 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ = +57.9 (*c* = 0.98). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.15-1.77 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.20 (d, 1 H, *J* = 4.4 Hz, OH), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.32 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂-Br), 4.52-4.56 (m, 1 H, H-5), 5.50 (d, 1 H, *J* = 10.5 Hz, H-1 *cis*), 5.59 (d, 1 H, *J* = 16.6 Hz, H-1 *trans*), 6.76 (ddd, 1 H, *J* = 16.6, 11.2, 9.9 Hz, H-2), 6.90 (d, 1 H, *J* = 11.7 Hz, H-3), 7.28 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz)-DEPT δ 21.4 (CH₃ *p*Tol), 24.9 (CH₂), 27.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.7 (CH₂-Br), 37.0 (CH₂), 69.4 (CH-5), 125.1 (CH₂-1), 125.3 (2 CH *p*Tol), 130.0 (2 CH *p*Tol), 130.4, 133.3 (C-2/C-3), 140.5 (C *p*Tol), 141.7 (C-4), 146.5 (C *p*Tol). IR (película): 3368, 3086, 3014, 2935, 2855, 1594, 1492, 1454, 1262, 1031, 810 cm⁻¹. EM (ES): 373 [M+2]⁺ (100%), 372 [M+1]⁺, 371 [M]⁺.

Datos de **69**: *R*_f = 0.21 (20% EtOAc-CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ = -1.2 (*c* = 3.65). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.97-1.68 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.01 (d, 1 H, *J* = 3.7 Hz, OH), 3.29 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂-Br), 4.47 (td, 1 H, *J* = 8.5, 3.9 Hz, H-5), 5.44-5.57 (m, 2 H, H-1), 6.77-6.89 (m, 2 H, H-2 + H-3), 7.27 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.49 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz)-DEPT δ 21.4 (CH₃ *p*Tol), 24.5 (CH₂), 26.8 (CH₂), 27.4 (CH₂), 32.3 (CH₂), 33.6 (CH₂-Br), 37.0 (CH₂), 67.5 (CH-5), 124.5 (CH₂-1), 125.4 (2 CH *p*Tol), 129.8 (2 CH *p*Tol), 131.0, 133.1 (C-2/C-3), 139.4 (C *p*Tol), 141.7 (C-4), 148.0 (C *p*Tol). IR (película): 3351, 3086, 3050, 3014, 2935, 2859, 1627, 1594, 1492, 1454, 1303, 1262, 1178, 1081, 1029, 925, 810, 730, 704 cm⁻¹. EM (ES): 373 [M+2]⁺ (100%), 372 [M+1]⁺, 371 [M]⁺.

4.4.1.4. Reacción de Mitsunobu sobre el hidroxi sulfinil dieno **69**.

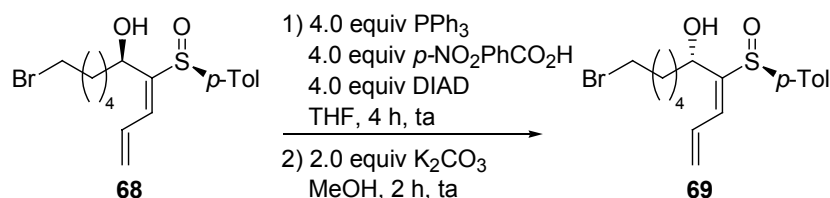


A partir del alcohol **69** (1.69 g, 4.55 mmol, 1.0 equiv) en THF (45.5 mL), de PPh_3 (3.58 g, 13.7 mmol, 3.0 equiv), de $p\text{-NO}_2\text{PhCO}_2\text{H}$ (2.28 g, 13.7 mmol, 3.0 equiv) y de DIAD (2.65 mL, 2.76 g, 13.7 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (70-100% hexano- CH_2Cl_2) 1.55 g (67%) del p -nitrobenzoato como sólido blanco.

La metanolisis del p -nitrobenzoato (1.55 g, 2.97 mmol) en MeOH (18.2 mL) con K_2CO_3 (1.26 g, 9.1 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h), condujo después de la purificación por cromatografía en columna a 930 mg (56%, 2 pasos) del alcohol de inversión **68** como aceite incoloro.

Datos del p -nitrobenzoato intermedio: $R_f = 0.21$ (5% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = +52.8$ ($c = 0.68$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.29-1.44 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 1.74-1.81 (m, 3 H, H-6 + CH_2), 2.02 (m, 1 H, H-6), 2.16 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 3.35 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 5.61 (dd, 1 H, $J = 10.5$, 1.5 Hz, H-1 $_{\text{cis}}$), 5.73 (dd, 1 H, $J = 16.1$, 1.5 Hz, H-1 $_{\text{trans}}$), 5.85 (dd, 1 H, $J = 8.3$, 6.3 Hz, H-5), 6.96 (ddd, 1 H, $J = 16.6$, 11.1, 9.9 Hz, H-2), 7.05 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.22 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-3), 7.48 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.70 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz, $p\text{NO}_2\text{Bz}$), 8.12 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz, $p\text{NO}_2\text{Bz}$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 21.3 (CH_3 $p\text{Tol}$), 24.8 (CH_2), 27.5 (CH_2), 32.3 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.7 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 71.0 (CH-5), 123.1 (2 CH $p\text{Tol}$), 126.3 ($\text{CH}_2\text{-1}$), 126.6 (2 CH $p\text{Tol}$), 129.6, 130.0 (2 CH $p\text{NO}_2\text{Bz}$), 130.5 (2 CH $p\text{NO}_2\text{Bz}$), 133.6, 134.4, 140.4, 141.5, 142.4, 150.4, 163.2 (CO). IR (película): 3109, 3051, 2937, 2855, 1726, 1606, 1527, 1491, 1349, 1317, 1267, 1101, 1050, 1015, 869, 811, 720 cm^{-1} . EM (ES): 543 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 522 $[\text{M}+2]^+$ (100%), 520 $[\text{M}]^+$.

4.4.1.5. Reacción de Mitsunobu sobre el hidroxi sulfonil dieno **68**.



A partir del alcohol **68** (28 mg, 0.075 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.8 mL), de PPh_3 (39 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv), de $p\text{-NO}_2\text{PhCO}_2\text{H}$ (25 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv) y de DIAD (29 μL , 30.3 mg, 0.15 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h) y con una adición más de 1.0 equiv de cada reactivo se obtuvo tras purificación por cromatografía en columna (50-100% hexano- CH_2Cl_2) 27 mg (70%) del p -nitrobenzoato como sólido blanco.

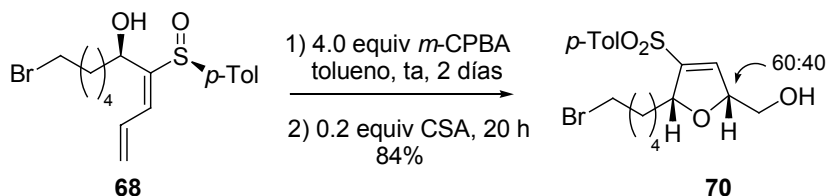
La metanolisis del p -nitrobenzoato (27 mg, 0.052 mmol) en MeOH (0.21 mL) con K_2CO_3 (14 mg, 0.101 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h), condujo después de la purificación por cromatografía en columna a 16 mg (57%, 2 pasos) del alcohol de inversión **69** como aceite incoloro.

Datos del p -nitrobenzoato intermedio: $R_f = 0.25$ (5% EtOAc- CH_2Cl_2). $[\alpha]_D^{20} = +59.2$ ($c = 24.4$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.12-1.32 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 1.57 (m, 1 H), 1.71 (m, 2 H, CH_2), 1.86 (m, 1 H), 2.24 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 3.30 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 5.62 (dd, 1 H, $J = 9.9$, 1.4 Hz,

H-1*cis*), 5.70 (dd, 1 H, $J = 16.6, 1.2$ Hz, H-1*trans*), 5.89 (dd, 1 H, $J = 8.5, 6.1$ Hz, H-5), 6.88 (ddd, 1 H, $J = 16.5, 11.2, 9.8$ Hz, H-2), 7.06 (d, 1 H, $J = 11.5$ Hz, H-3), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.47 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.97 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz, *p*NO₂Bz), 8.22 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz, *p*NO₂Bz). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 21.3 (CH₃ *p*Tol), 24.8 (CH₂), 27.4 (CH₂), 32.2 (CH₂), 33.5 (CH₂-Br), 34.3 (CH₂), 71.5 (CH-5), 123.4 (2 CH *p*Tol), 125.4 (2 CH *p*Tol), 126.6 (CH₂-1), 129.9, 129.92 (2 CH *p*NO₂Bz), 130.7 (2 CH *p*NO₂Bz), 134.7, 135.1, 139.7, 141.8, 142.6, 150.5, 163.3 (CO). **IR** (película): 2956, 2928, 2856, 1724, 1605, 1524, 1461, 1346, 1321, 1275, 1264, 1102, 1078, 1045, 1013, 867, 839, 810, 719 cm⁻¹. **EM** (ES): 1063 [2M+Na]⁺, 522 [M+2]⁺ (100%), 520 [M]⁺.

4.4.2. Síntesis del fragmento de tetrahidrofurano.

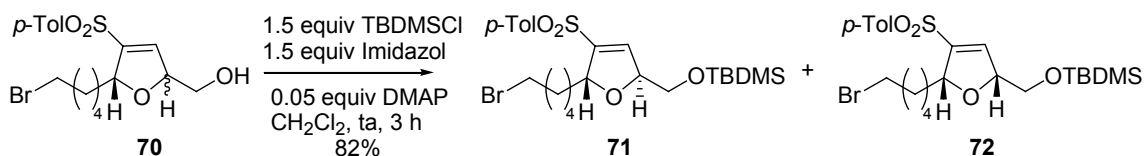
4.4.2.1. Síntesis de (5*R*)-5-(5'-Bromopentil)-4-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidrofuran-2-il-metanol, **70**.



A partir del sulfonil dieno **68** (940 mg, 2.53 mmol, 1.0 equiv), de *m*-CPBA (2.49 g, 10.1 mmol, 4.0 equiv) y de CSA (119 mg, 0.51 mmol, 0.2 equiv) según el procedimiento general (2 días y 22 h) se obtuvo la mezcla (60:40) de sulfonil dihidrofuranos **70** que se purificó mediante cromatografía en columna (30-50% EtOAc-hexano), proporcionando 858 mg (84%) de la mezcla inseparable de sulfonil dihidrofuranos **70** como aceite incoloro.

Datos de **70**: $R_f = 0.19$ (50% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.21-1.90 (m, 16 H, 8×CH₂), 2.44 (s, 6 H, 2×CH₃ *p*-Tol), 3.34 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br *min*), 3.35 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.58-3.73 (m, 4 H, CH₂-OTBDMS), 4.87-4.98 (m, 4 H, H-2 + H-5), 6.61 (s, 1 H, H-3), 6.64 (s, 1 H, H-3 *min*), 7.34 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*Tol *min*), 7.35 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol *min*), 7.764 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 21.7 (CH₃ *p*Tol), 23.4 (CH₂ *min*), 24.1 (CH₂), 27.8 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.7 (CH₂-Br), 34.3 (CH₂ *min*), 34.5 (CH₂), 64.1 (CH₂-OH *min*), 64.2 (CH₂-OH), 84.1 (CH), 84.4 (CH *min*), 85.3 (CH), 85.4 (CH *min*), 128.0 (2 CH *p*Tol), 130.1 (2 CH *p*Tol), 136.4 (C *p*Tol), 138.6 (CH-3), 145.2 (C-4), 145.9 (C *p*Tol). **IR** (película): 3468, 2937, 2862, 1596, 1317, 1154, 1084, 814, 706, 667, 592 cm⁻¹. **EM** (ES): 427 [M+2+Na]⁺ (100%), 425 [M+Na]⁺.

4.4.2.2. Síntesis de (-)-(2*S*,5*R*)-5-(5'-Bromopentil)-2-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-4-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidrofurano, **71, y de (+)-(2*R*,5*R*)-5-(5'-Bromopentil)-2-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-4-(*p*-tolilsulfonyl)-2,5-dihidrofurano, **72**.**

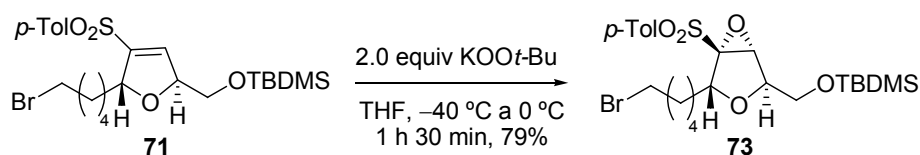


A partir de la mezcla de sulfonil dihidrofuranos **70** (1.8 g, 4.5 mmol, 1.0 equiv), de imidazol (460 mg, 6.75 mmol, 1.5 equiv), de TBDMS-Cl (1.02 g, 6.75 mmol, 1.5 equiv) y de DMAP (27 mg, 0.23 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo una mezcla de los silil éteres correspondientes que se purificó por cromatografía en columna (60-100% CH₂Cl₂-hexano) proporcionando 420 mg (18%) de **71**, 200 mg de **72** (9%), ambos como aceites incoloros, y 1.29 g (55%) de mezcla de ambos. Fueron necesarias cuatro purificaciones en columna cromatográfica de la fracción mezcla hasta que ésta se redujo a 23 mg.

Datos de **71**: R_f = 0.22 (90% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -58.5 (c = 2.55). **¹H RMN (300 MHz)** δ -0.05 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), -0.04 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.80 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.25-1.80 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.43 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.34 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂-Br), 3.58 (dd, 1 H, J = 10.5, 5.1 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.70 (dd, 1 H, J = 10.5, 3.7 Hz, CH₂-OTBDMS), 4.85-4.91 (m, 2 H, H-2 + H-5), 6.70 (s, 1 H, H-3), 7.33 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.76 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.54 (CH₃ TBDMS), -5.50 (CH₃ TBDMS), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 23.3 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.9 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.8 (CH₂-Br), 34.2 (CH₂), 64.8 (CH₂-OTBDMS), 84.4 (CH), 85.4 (CH), 128.0 (2 CH *p*Tol), 130.0 (2 CH *p*Tol), 136.6 (C *p*Tol), 140.2 (CH-3), 144.7 (C-4), 145.0 (C *p*Tol). **IR** (película): 2929, 2857, 2739, 2702, 1627, 1597, 1494, 1462, 1361, 1322, 1303, 1254, 1158, 1099, 1006, 980, 919, 837, 814, 779, 706, 666, 592 cm⁻¹. **EM** (ES): 542 [M+2+Na]⁺, 541 [M+1+Na]⁺ (100%), 519 [M+2]⁺, 518 [M+1]⁺, 517 [M]⁺.

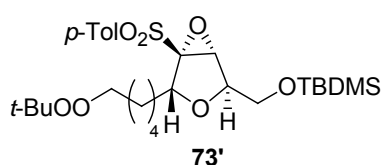
Datos de **72**: R_f = 0.16 (50% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +34.7 (c = 3.65). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.01 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.02 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.85 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.26-1.80 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.44 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.33 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, CH₂-Br), 3.58 (dd, 1 H, J = 10.4, 5.5 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.73 (dd, 1 H, J = 10.4, 4.3 Hz, CH₂-OTBDMS), 4.81-4.85 (m, 2 H, H-2 + H-5), 6.70 (s, 1 H, H-3), 7.33 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol), 7.75 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.5 (2 CH₃ TBDMS), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 24.1 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.7 (CH₂-Br), 34.6 (CH₂), 65.0 (CH₂-OTBDMS), 84.2 (CH), 85.5 (CH), 128.0 (2 CH *p*Tol), 130.0 (2 CH *p*Tol), 136.7 (C *p*Tol), 140.1 (CH-3), 144.9 (C-4), 145.0 (C *p*Tol). **IR** (película): 2929, 2857, 1620, 1597, 1494, 1462, 1361, 1321, 1303, 1255, 1183, 1158, 1099, 1006, 918, 837, 814, 779, 706, 666, 591 cm⁻¹. **EM** (ES): 519 [M+2]⁺, 518 [M+1]⁺ (100%), 517 [M]⁺.

4.4.2.3. Síntesis de (+)-(2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-5-(5'-Bromopentil)-2-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3,4-epoxi-4-(*p*-tolilsulfonil)tetrahidrofurano, **73**.



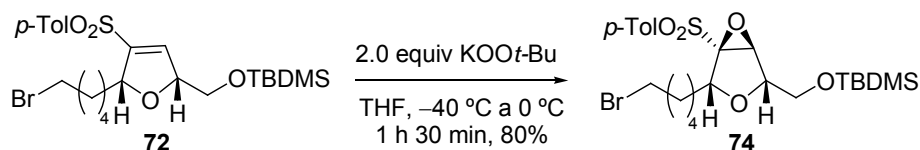
A partir del sulfonil dihidrofurano **71** (880 mg, 1.70 mmol, 1.0 equiv) en THF (17 mL), de KH (136.4 mg, 3.4 mmol, 2.0 equiv) y de *t*-BuOOH (0.53 mL, 4.25 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min), se obtuvo el sulfonil oxirano **73** como único isómero. Se purificó por cromatografía en columna (40-70% CH₂Cl₂-hexano) para obtener 720 mg (79%) de **73** como aceite incoloro. En algunas ocasiones en las que la reacción se dejó durante más tiempo (entre 2 h y 2 h y 30 min) se pudieron aislar pequeñas cantidades (nunca superiores al 10%) del producto **73'** de desplazamiento del Br por la especie nucleófila *t*-BuOO⁻.

Datos de **73**: R_f = 0.27 (80% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +6.6 (c = 2.90). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.05 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.21-1.40 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.72 (m, 2 H, CH₂), 2.46 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.32 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, CH₂-Br), 3.67 (dd, 1 H, J = 10.7, 5.6 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.71 (dd, 1 H, J = 10.7, 4.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.94 (s, 1 H, H-3), 3.99 (dd, 1 H, J = 5.6, 4.2 Hz, H-2), 4.59 (dd, 1 H, J = 6.2, 4.7 Hz, H-5), 7.36 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.80 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.5 (2 CH₃ TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 21.8 (CH₃ *p*Tol), 24.5 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.0 (CH₂), 29.7 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.7 (CH₂-Br), 63.1 (CH₂-OTBDMS), 65.5 (CH-3), 75.0 (CH), 76.6 (CH), 77.9 (C-4), 129.2 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 133.9 (C *p*Tol), 145.9 (C *p*Tol). **IR** (película): 2929, 2857, 1596, 1463, 1389, 1333, 1304, 1257, 1158, 1092, 975, 906, 837, 814, 780, 707, 666, 592 cm⁻¹. **EM** (ES): 1089 [2M+Na]⁺, 558 [M+2+Na]⁺, 557 [M+1+Na]⁺ (100%).



Datos de **73'**: R_f = 0.14 (80% CH₂Cl₂-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.074 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.079 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.21 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.23-1.54 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.45 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.69 (m, 2 H, CH₂-OTBDMS), 3.84 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, CH₂-OO*t*-Bu), 3.96 (s, 1 H, H-3), 3.99 (dd, 1 H, J = 5.5, 4.0 Hz, H-2), 4.57 (t, 1 H, J = 5.5 Hz, H-5), 7.36 (d, 2 H, J = 7.9 Hz, *p*Tol), 7.80 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.5 (CH₃ TBDMS), -5.47 (CH₃ TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 21.8 (CH₃ *p*Tol), 25.3 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 26.1 (CH₂), 26.3 (3 CH₃ *t*-BuOO), 27.6 (CH₂), 29.8 (CH₂), 63.1 (CH₂-OTBDMS), 65.6 (CH-3), 74.9 (CH), 75.1 (CH), 77.2 (CH), 77.9 (C *t*-BuOO), 80.0 (C-4), 129.2 (2 CH *p*Tol), 129.8 (2 CH *p*Tol), 134.0 (C *p*Tol), 145.9 (C *p*Tol). **IR** (película): 2930, 2855, 1461, 1360, 1333, 1252, 1159, 1085, 837, 778 cm⁻¹. **EM** (ES): 565 [M+Na]⁺ (100%).

4.4.2.4. Síntesis de (+)-(2S,3S,4S,5R)-5-(5'-Bromopentil)-2-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3,4-epoxi-4-(*p*-tolilsulfonil)tetrahidrofurano, **74**.

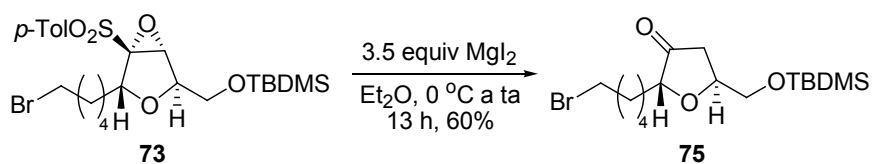


A partir del sulfonil dihidrofurano **72** (1.02 g, 1.97 mmol, 1.0 equiv) en THF (19.7 mL), de KH (158 mg, 3.94 mmol, 2.0 equiv) y de *t*-BuOOH (0.62 mL, 4.93 mmol, 2.5 equiv), siguiendo el procedimiento general de epoxidación nucleófila (1 h 30 min), se obtuvo el sulfonil oxirano **74** como único isómero. Se purificó por cromatografía en columna (45-70% CH₂Cl₂-hexano) para obtener 840 mg (80%) de **74** como aceite incoloro. En algunas ocasiones en las que la reacción se dejó durante más tiempo (entre 2 h y 2 h y 30 min) se pudieron aislar pequeñas cantidades (nunca superiores al 10%) del producto **74'** de desplazamiento del Br por la especie nucleófila *t*-BuOO⁻.

Datos de **74**: R_f = 0.22 (80% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +39.3 (c = 2.87). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.08 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.23-1.79 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.81-1.95 (m, 2 H, CH₂), 2.45 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.37 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, CH₂-Br), 3.60 (dd, 1 H, J = 10.7, 6.8 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.71 (dd, 1 H, J = 10.7, 4.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.98-4.05 (m, 2 H, H-2 + H-5), 4.07 (s, 1 H, H-3), 7.36 (d, 2 H, J = 7.8 Hz, *p*Tol), 7.79 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.5 (2 CH₃ TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 21.8 (CH₃ *p*Tol), 25.2 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.6 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.6 (CH₂-Br), 63.4 (CH₂-OTBDMS), 65.2 (CH-3), 77.9 (CH), 78.0 (C-4), 78.1 (CH), 129.0 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 133.8 (C *p*Tol), 145.9 (C *p*Tol). **IR** (película): 2929, 2858, 1596, 1463, 1333, 1305, 1258, 1150, 1088, 977, 838, 813, 780, 706, 663, 596 cm⁻¹. **EM** (ES): 1089 [2M+Na]⁺, 558 [M+2+Na]⁺, 557 [M+1+Na]⁺ (100%), 556 [M+Na]⁺.

Datos de **74'**: R_f = 0.18 (90% CH₂Cl₂-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.07 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.21 (s, 9 H, *t*-Bu), 1.22-1.59 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.80 (m, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.58 (dd, 1 H, J = 10.7, 7.1 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.70 (dd, 1 H, J = 10.7, 4.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.90 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂-OO*t*-Bu), 4.00 (dd, 1 H, J = 10.7, 3.3 Hz, H-5), 4.02 (dd, 1 H, J = 7.0, 4.1 Hz, H-2), 4.08 (s, 1 H, H-3), 7.35 (d, 2 H, J = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.79 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.5 (2 CH₃ TBDMS), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 21.7 (CH₃ *p*Tol), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 25.9 (CH₂), 26.3 (3 CH₃ *t*-BuOO), 26.9 (CH₂), 27.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 63.4 (CH₂-OTBDMS), 65.2 (CH-3), 74.8 (CH), 77.8 (CH), 77.9 (C *t*-BuOO), 78.1 (CH), 80.0 (C-4), 128.9 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 133.8 (C *p*Tol), 145.8 (C *p*Tol). **IR** (película): 2930, 2859, 1597, 1463, 1362, 1334, 1257, 1197, 1147, 1089, 838, 814, 779, 706, 662, 596 cm⁻¹. **EM** (ES): 565 [M+Na]⁺ (100%).

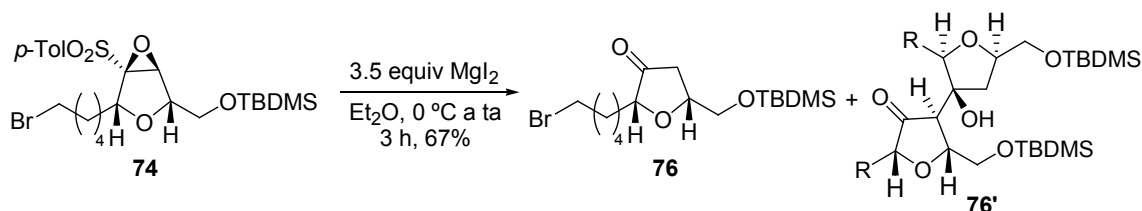
4.4.2.5. Síntesis de (+)-(2*R*,5*S*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-oxotetrahidrofurano, **75**.



A partir del sulfonil oxirano **73** (103 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) en Et₂O (1.0 mL) y de MgI₂ (3.2 mL de disolución 0.2 M en Et₂O, 0.67 mmol, 3.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (13 h), se obtuvo la cetona **75**. La purificación por cromatografía en columna (50-70% CH₂Cl₂-hexano) condujo a 45 mg (60%) de la cetona **75** como aceite incoloro. Cuando la reacción se realizó a mayor escala (0.3-0.6 mmol) el rendimiento descendió al 49%.

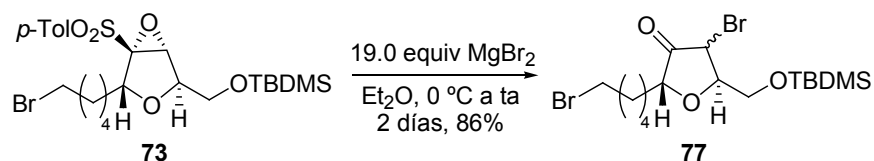
Datos de **75**: *R_f* = 0.24 (10% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +53.6 (*c* = 2.67). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.02 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.03 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.83 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.41-1.70 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.84 (m, 2 H, CH₂), 2.42 (dd, 1 H, *J* = 18.1, 4.4 Hz, H-4), 2.51 (dd, 1 H, *J* = 17.8, 7.8 Hz, H-4), 3.36 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂-Br), 3.63 (dd, 1 H, *J* = 10.7, 2.9 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.86 (dd, 1 H, *J* = 10.9, 3.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.98 (dd, 1 H, *J* = 7.2, 4.5 Hz, H-2), 4.40 (tdd, 1 H, *J* = 7.6, 4.5, 3.1 Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ -5.7 (CH₃ TBDMS), -5.6 (CH₃ TBDMS), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 24.4 (CH₂), 25.7 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.9 (CH₂), 31.6 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.7 (CH₂-Br), 38.2 (CH₂-4), 66.6 (CH₂-OTBDMS), 75.4 (CH-5), 79.8 (CH-2), 216.2 (CO). IR (película): 2931, 2858, 1758, 1463, 1403, 1360, 1257, 1183, 1103, 1002, 838, 778 cm⁻¹. EM (ES): 403 [M+1+Na]⁺ (100%), 402 [M+Na]⁺, 381 [M+2]⁺, 380 [M+1]⁺, 379 [M]⁺.

4.4.2.6. Reacción de apertura del sulfonil oxirano con MgI₂ sobre **74**.



A partir del sulfonil oxirano **74** (111 mg, 0.21 mmol, 1.0 equiv) en Et₂O (1.1 mL) y de MgI₂ (3.7 mL de disolución 0.2 M en Et₂O, 0.74 mmol, 3.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h), se obtuvo la cetona **76**. La purificación por cromatografía en columna (20-70% CH₂Cl₂-hexano) condujo a 52 mg (67%) de la cetona **76** contaminada con **76'** como aceite incoloro. Los datos de **76** se muestran más adelante. El producto **76'** no pudo aislarse y se ha asignado por analogía con el producto **58'** (Esquema 3.3.11).

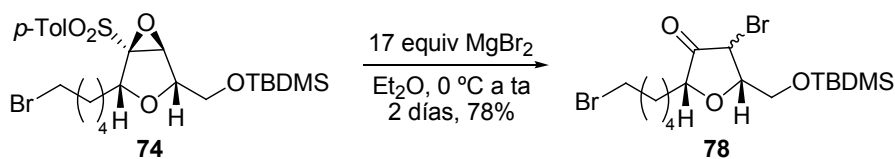
4.4.2.7. Síntesis de (+)-(2*R*,5*S*)-4-Bromo-2-(5'-bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-oxotetrahydrofurano, **77**.



A partir del sulfonil oxirano **73** (625 mg, 1.17 mmol, 1.0 equiv) en Et₂O (1.17 mL) y de MgBr₂ (53 mL de disolución 0.41 M en Et₂O, 22.2 mmol, 19.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días), se obtuvo la mezcla 75:25 de bromocetonas **77**. La purificación por cromatografía en columna (40-60% CH₂Cl₂-hexano) condujo a 460 mg (86%) de **77** como aceite incoloro. Después de pasar por columna cromatográfica la mezcla 75:25 pasó a ser 21:79.

Datos de **77**: R_f = 0.26 (50% CH₂Cl₂-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +7.6 (c = 2.46). ¹H RMN (300 MHz) δ -0.04 (s, 12 H, 4×CH₃ TBDMS), 0.83 (s, 18 H, 2×*t*-Bu TBDMS), 1.39-1.89 (m, 16 H, 8×CH₂), 3.36 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂-Br *min*), 3.37 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, CH₂-Br *may*), 3.81 (dd, 1 H, J = 11.3, 2.5 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.91 (dd, 1 H, J = 11.2, 2.4 Hz, CH₂-OTBDMS), 4.12 (dd, 1 H, J = 8.3, 4.6 Hz, H-5 *may*), 4.21 (dd, 1 H, J = 7.3, 4.4 Hz, H-5 *min*), 4.30 (m, 2 H, H-2 *may* + H-2 *min*), 4.34 (d, 1 H, J = 7.6 Hz, H-4 *may*), 4.51 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, H-4 *min*). ¹³C RMN (75 MHz) δ -5.7 (CH₃ TBDMS), -5.6 (CH₃ TBDMS), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 24.3 (CH₂ *min*), 24.9 (CH₂ *may*), 25.6 (CH₂ *min*), 25.7 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.7 (CH₂ *may*), 32.4 (CH₂ *min*), 32.5 (CH₂ *may*), 33.0 (CH₂ *may*), 33.6 (CH₂ *may*), 43.4 (CH-4 *may*), 46.9 (CH-4 *min*), 64.6 (CH₂-OTBDMS *min*), 64.8 (CH₂-OTBDMS *may*), 78.4 (CH *min*), 79.7 (CH *may*), 83.2 (CH *may*), 207.4 (CO *min*), 208.9 (CO *may*). IR (película): 2931, 2858, 2734, 2710, 1765, 1473, 1460, 1387, 1257, 1112, 953, 837, 779, 733 cm⁻¹. EM (ES): 481 [M+Na]⁺, 459 [M+1]⁺.

4.4.2.8. Síntesis de (+)-(2*R*,5*S*)-4-Bromo-2-(5'-bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-oxotetrahydrofurano, **13**.

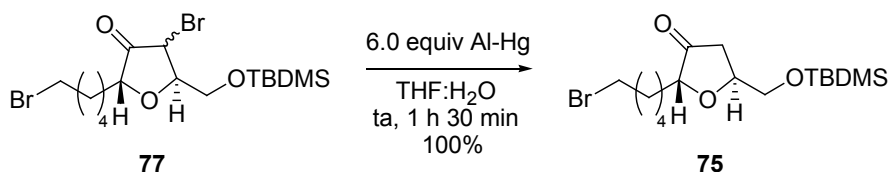


A partir del sulfonil oxirano **74** (840 mg, 1.57 mmol, 1.0 equiv) en Et₂O (15.7 mL) y de MgBr₂ (63.4 mL de disolución 0.41 M en Et₂O, 13.9 mmol, 18.6 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días), se obtuvo la mezcla 85:15 de bromocetonas **78**. La purificación por cromatografía en columna (40-60% CH₂Cl₂-hexano) condujo a 560 mg (78%) de **78** como aceite incoloro. Después de pasar por columna cromatográfica la mezcla 85:15 pasó a ser 13:87.

Datos de **78**: R_f = 0.30 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = +75.7 (c = 2.54). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.05, 0.07, 0.08 (3 s, 12 H, 4×CH₃ TBDMS), 0.85 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS *min*), 0.88 (s, 9

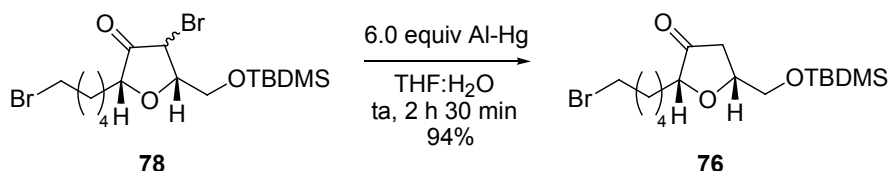
H, *t*-Bu TBDMS *may*), 1.41-1.85 (m, 16 H, 8×CH₂), 3.37 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂-Br *may*), 3.38 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂-Br *may*), 3.87 (dd, 1 H, *J* = 11.7, 2.9 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.97 (dd, 1 H, *J* = 11.7, 2.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.98 (dm, 1 H, *J* = 4.4 Hz, H-5), 4.07 (dt, 1 H, *J* = 9.0, 2.1 Hz, H-2), 4.33 (d, 1 H, *J* = 3.9 Hz, H-4 *min*), 4.52 (d, 1 H, *J* = 0.7 Hz, H-4 *may*). ¹³C RMN (75 MHz) δ -5.5 (CH₃ TBDMS), -5.3 (CH₃ TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 24.1 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.8 (CH₂), 30.8 (CH₂), 32.4 (CH₂), 33.6 (CH₂-Br), 44.1 (CH-4), 60.7 (CH₂-OTBDMS), 80.0 (CH), 82.8 (CH), 209.3 (CO). IR (película): 2930, 2858, 1746, 1463, 1360, 1255, 1142, 1118, 1006, 937, 837, 780 cm⁻¹. EM (ES): 481 [M+Na]⁺ (100%), 459 [M+1]⁺.

4.4.2.9. Deshalogenación con amalgama de aluminio de las bromocetonas 77.



A partir de la mezcla de bromocetonas **77** (525 mg, 1.15 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla 9:1 de THF:H₂O (34.5 mL), y de aluminio amalgamado (186 mg, 6.9 mmol, 6.0 equiv) y siguiendo el procedimiento general (1 h y 30 min) se obtuvo la cetona **75** que se purificó por cromatografía en columna (50-70% CH₂Cl₂-hexano) para dar 380 mg (100%) de **75** como aceite incoloro.

4.4.2.10. Deshalogenación con amalgama de aluminio de las bromocetonas 13. Síntesis de (+)-(2*R*,5*R*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-oxotetrahidrofurano, **76**.

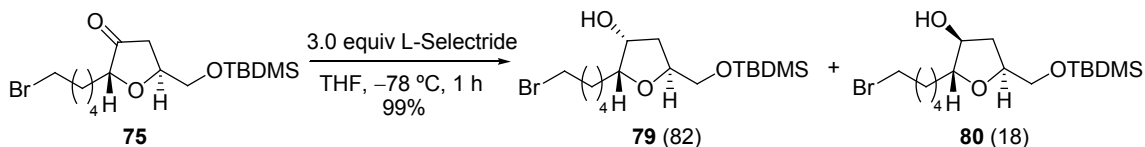


A partir de la mezcla de bromocetonas **78** (542 mg, 1.18 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla 9:1 de THF:H₂O (35.4 mL), y de aluminio amalgamado (191 mg, 7.1 mmol, 6.0 equiv) y siguiendo el procedimiento general (2 h y 30 min) se obtuvo la cetona **76** que se purificó por cromatografía en columna (50-70% CH₂Cl₂-hexano) para dar 420 mg (94%) de **76** como aceite incoloro.

Datos de **76**: *R_f* = 0.18 (10% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = +68.4 (*c* = 3.0). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.06 (s, 6 H, CH₃ TBDMS), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.41-1.88 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.38-2.54 (m, 2 H, H-4), 3.37 (t, 2 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂-Br), 3.74 (dd, 1 H, *J* = 11.1, 3.8 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.78 (dd, 1 H, *J* = 7.2, 4.1 Hz, H-2), 3.84 (dd, 1 H, *J* = 11.2, 3.7 Hz, CH₂-OTBDMS), 4.22 (tdd, 1 H, *J* = 11.0, 7.3, 3.7 Hz, H-5). ¹³C RMN (75 MHz) δ -5.4 (CH₃ TBDMS), -5.3 (CH₃ TBDMS), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 24.4 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.9 (CH₂), 31.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.7 (CH₂-Br), 38.9 (CH₂-4), 64.4 (CH₂-OTBDMS), 76.1 (CH-5), 81.2 (CH-2), 216.1

(CO). **IR** (película): 2929, 2857, 1739, 1463, 1432, 1360, 1255, 1172, 1123, 1049, 1006, 937, 837, 778, 663 cm^{-1} . **EM** (ES): 435 $[\text{M}+1+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$, 412 $[\text{M}+1+\text{MeOH}]^+$, 413 $[\text{M}+\text{MeOH}]^+$, 380 $[\text{M}+1]^+$, 379 $[\text{M}]^+$.

4.4.2.11. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)tetrahidrofuran-3-ol, **79, y (+)-(2*R*,3*S*,5*S*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)tetrahidrofuran-3-ol, **80**.**

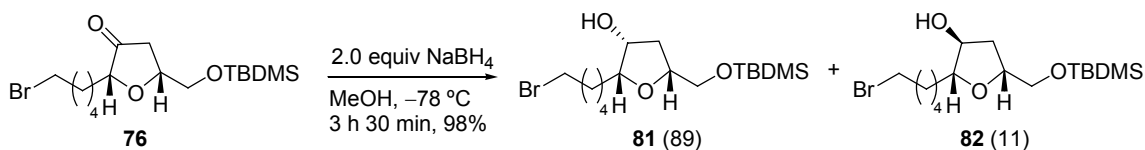


A partir de la cetona **75** (50 mg, 0.13 mmol) en THF (1.3 mL) y de L-Selectride (0.40 mL 0.40 mmol, 1.0 M en THF, 3.0 equiv), y siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo la mezcla (82:18) de alcoholes **79** y **80**. La purificación por cromatografía en columna (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) condujo a 43 mg (83%) de **79** y a 9 mg (16%) de **80**, ambos como aceites incoloros.

Datos de **79**: $R_f = 0.18$ (10% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -8.4$ ($c = 4.16$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.04 (s, 6 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.35-1.70 (m, 7 H, 3 \times CH₂ + OH), 1.81-1.91 (m, 2 H, CH₂), 1.95 (ddd, 1 H, $J = 13.6, 7.1, 1.2$ Hz, H-4), 2.05 (ddd, 1 H, $J = 13.2, 8.5, 4.6$ Hz, H-4), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.58 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.2$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.65 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.4$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.76 (ddd, 1 H, $J = 7.4, 6.1, 2.8$ Hz, H-2), 4.19-4.27 (m, 2 H, H-3 + H-5). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.4 (CH₃ TBDMS), -5.3 (CH₃ TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 25.6 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 33.8 (CH₂-Br), 37.2 (CH₂-4), 65.6 (CH₂-OTBDMS), 73.5, 77.2 (CH-3/CH-5), 82.5 (CH-2). **IR** (película): 3401, 2929, 2855, 1468, 1462, 1360, 1254, 1129, 1085, 837, 777 cm^{-1} . **EM** (ES): 405 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 383 $[\text{M}+2]^+$, 381 $[\text{M}]^+$ (100%).

Datos de **80**: $R_f = 0.30$ (10% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +23.1$ ($c = 1.24$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.10 (s, 6 H, 2 \times CH₃ TBDMS), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.23-1.53 (m, 6 H, 3 \times CH₂), 1.80-1.88 (m, 3 H, CH₂ + H-4), 2.32 (ddd, 1 H, $J = 15.4, 9.8, 5.6$ Hz, H-4), 3.37 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.51 (dd, 1 H, $J = 10.7, 2.0$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.83 (dd, 1 H, $J = 10.9, 2.3$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.88-3.95 (m, 2 H, H-3 + OH), 4.08 (d ancho, 1 H, $J = 10.0$ Hz, H-2), 4.20 (ddd, 1 H, $J = 9.8, 4.8, 2.5$ Hz, H-5). **NOE-dif**: H-5 / CH₂-OTBDMS (4.9%); H-5 / H-4 (4.3%); OH / CH₂-OTBDMS (1.5%); H-3 / H-4 (1.4%); H-3 / H-4 (1.0%); H-3 / CH₂ (7.1%). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.6 (CH₃ TBDMS), -5.5 (CH₃ TBDMS), 18.5 (C *t*-Bu TBDMS), 25.2 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.1 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.3 (CH₂), 33.7 (CH₂-Br), 35.6 (CH₂-4), 66.0 (CH₂-OTBDMS), 75.2, 77.4 (CH-3/CH-5), 88.1 (CH-2). **IR** (película): 3436, 2931, 2858, 2740, 2710, 1471, 1463, 1361, 1255, 1092, 1039, 838, 779 cm^{-1} . **EM** (ES): 405 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 403 $[\text{M}-1+\text{Na}]^+$, 382 $[\text{M}+1]^+$, 381 $[\text{M}]^+$ (100%).

4.4.2.12. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*R*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)tetrahidrofuran-3-ol, **81, y (+)-(2*R*,3*S*,5*R*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)tetrahidrofuran-3-ol, **82**.**



A partir de la cetona **76** (405 mg, 1.07 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (11 mL) y de una disolución de NaBH₄ (81 mg, 2.14 mmol, 2.0 equiv) en MeOH (21.4 mL), y siguiendo el procedimiento general se obtuvo una mezcla 89:11 de los alcoholes **81** y **82**. La purificación por cromatografía en columna (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) de la mezcla condujo a 340 mg (83%) de **81** y a 60 mg (15%) de **82**, ambos como aceites incoloros.

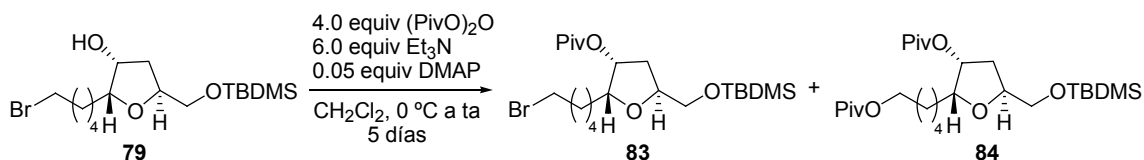
Datos de **81**: $R_f = 0.35$ (5% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -24.0$ ($c = 1.77$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.094 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.096 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.91 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.32-1.52 (m, 4 H, 2×CH₂), 1.60-1.68 (m, 2 H, CH₂), 1.81-1.90 (m, 2 H, CH₂), 1.89 (dd, 1 H, $J = 13.9, 2.7$ Hz, H-4), 2.29 (ddd, 1 H, $J = 15.1, 10.3, 4.9$ Hz, H-4), 3.38 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.48 (dd, 1 H, $J = 11.0, 1.7$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.58 (td, 1 H, $J = 6.6, 2.2$ Hz, H-2), 3.76-3.81 (m, 1 H, OH), 3.81 (dd, 1 H, $J = 11.0, 2.1$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.91 (m, 1 H, H-3), 4.14 (dq, 1 H, $J = 10.2, 2.0$ Hz, H-5). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.6 (CH₃ TBDMS), -5.5 (CH₃ TBDMS), 18.5 (C *t*-Bu TBDMS), 25.4 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.9 (CH₂-Br), 36.9 (CH₂-4), 65.5 (CH₂-OTBDMS), 71.4 (CH-3), 77.1 (CH-5), 84.3 (CH-2). **IR** (película): 3436, 2930, 2857, 1463, 1439, 1389, 1360, 1256, 1183, 1090, 1031, 916, 836, 780 cm⁻¹. **EM** (ES): 405 [M+1+Na]⁺, 404 [M+Na]⁺, 383 [M+2]⁺ (100%), 382 [M+1]⁺, 381 [M]⁺.

Datos de **82**: $R_f = 0.11$ (5% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +21.9$ ($c = 4.53$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.04 (s, 6 H, CH₃ TBDMS), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.36-1.52 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.58 (s ancho, 1 H, OH), 1.82 (ddd, 1 H, $J = 12.9, 6.3, 3.2$ Hz, H-4), 1.84 (m, 2 H, CH₂), 1.99 (ddd, 1 H, $J = 12.9, 8.5, 6.3$ Hz, H-4), 3.38 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.62 (m, 2 H, CH₂-OTBDMS), 3.66-3.71 (m, 1 H, H-2), 4.03 (dt, 1 H, $J = 6.5, 3.3$ Hz, H-3), 4.15 (tdd, 1 H, $J = 8.5, 6.3, 4.2$ Hz, H-5). **NOE-dif**: H-2 / H-3 (0.9%); H-2 / H-5 (1.8%); H-3 / H-2 (1.4%); H-3 / H-4 (3.8%); H-3 / H-4 (1.7%); H-5 / H-2 (1.9%), H-5 / CH₂-OTBDMS (4.3%), H-5 / 2 H-4 (4.5%). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.4 (CH₃ TBDMS), -5.3 (CH₃ TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 25.1 (CH₂), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.8 (CH₂), 34.0 (CH₂-Br), 36.9 (CH₂-4), 65.3 (CH₂-OTBDMS), 76.4, 78.4 (CH-3/CH-5), 86.4 (CH-2). **IR** (película): 3401, 2930, 2858, 1471, 1463, 1438, 1361, 1254, 1095, 1001, 837, 778 cm⁻¹. **EM** (ES): 403 [M-1+Na]⁺, 401 [M-3+Na]⁺ (100%), 383 [M+2]⁺, 382 [M+1]⁺, 381 [M]⁺.

4.4.2.13. Procedimiento general de acilación de alcoholes con anhídridos de ácido y ácidos carboxílicos.

Sobre una disolución fría (0 °C) del correspondiente alcohol en CH₂Cl₂ ó THF (5 mL/mmol), se añadió Et₃N (3.0 equiv) en el caso de anhídridos y DCC (1.0 equiv) en el caso de ácidos, DMAP (0.05 equiv) y a continuación el anhídrido de ácido destilado (2.0 equiv) o el ácido destilado (1.1 equiv). La mezcla se agitó dejando que alcanzara temperatura ambiente y se añadieron más reactivos cuando fue necesario. Cuando se comprobó la desaparición del producto de partida (CCF), la reacción se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO₃ (3 mL/mmol), H₂O (2 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

4.4.2.14. Síntesis de (2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)-3-pivaloiloxi-tetrahidrofurano, **83**.



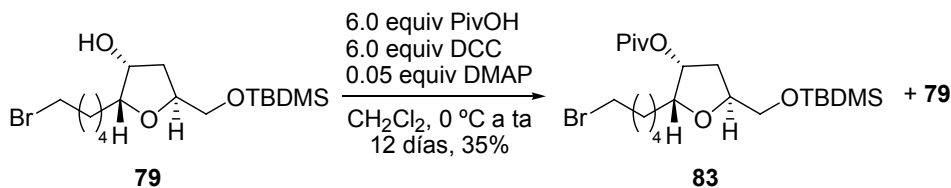
A partir de una disolución fría (0 °C) del alcohol **79** (13 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv), de (PivO)₂O (14 µL, 0.07 mmol, 2.0 equiv), de Et₃N (14 µL, 0.102 mmol, 3.0 equiv), de DMAP (0.2 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (5 días) y con dos adiciones más de reactivos se llegó a una mezcla del monopivalato **83** y del dipivalato **84**. La mezcla de reacción se purificó para dar 5 mg (35%) de **83** y 2 mg (28%) de **84**, ambos como aceites incoloros.

Datos parciales de **83**: R_f = 0.32 (100% CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.04 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.19 (s, 9 H, *t*-Bu Piv), 1.26-1.61 (m, 6 H, 3 CH₂), 1.74 (dt, 2 H, J = 13.9, 6.7 Hz, CH₂), 1.92 (ddd, 1 H, J = 13.9, 6.7, 1.2 Hz, H-4), 2.14 (ddd, 1 H, J = 13.8, 8.8, 5.0 Hz, H-4), 3.50 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂-Br), 3.59 (dd, 1 H, J = 10.7, 4.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.68 (dd, 1 H, J = 10.8, 4.3 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.95 (ddd, 1 H, J = 8.9, 5.8, 3.4 Hz, H-2), 4.19 (ddd, 1 H, J = 10.8, 8.8, 4.4 Hz, H-5), 5.25 (t, 1 H, J = 3.7 Hz, H-3). IR (película): 2949, 2931, 2855, 1730, 1462, 1360, 1283, 1158, 1090, 999, 837, 777 cm⁻¹. EM (ES): 489 [M+2+Na]⁺, 488 [M+1+Na]⁺, 487 [M+Na]⁺, 467 [M+3]⁺ (100%), 466 [M+2]⁺, 465 [M+1]⁺.

Datos parciales de **84**: R_f = 0.13 (100% CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.04 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.16 (s, 9 H, *t*-Bu Piv), 1.19 (s, 9 H, *t*-Bu Piv), 1.20-1.62 (m, 8 H, 4 CH₂), 1.92 (ddd, 1 H, J = 13.9, 6.7, 1.2 Hz, H-4), 2.14 (ddd, 1 H, J = 13.9, 8.7, 5.0 Hz, H-4), 3.59 (dd, 1 H, J = 10.7, 3.9 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.67 (dd, 1 H, J = 10.7, 4.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.94 (ddd, 1 H, J = 9.0, 6.0, 3.3 Hz, H-2), 4.01 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂-OPiv), 4.19 (ddd, 1 H, J = 12.7, 8.3, 4.2 Hz, H-5), 5.25 (t, 1 H, J = 3.4 Hz, H-3). IR (película): 2953,

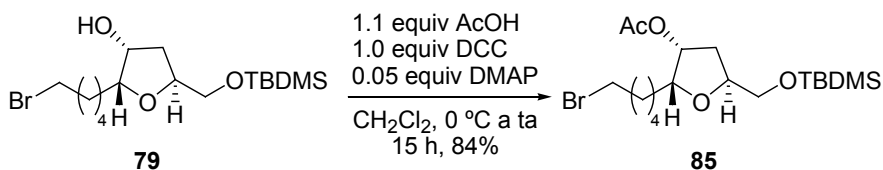
2927, 2854, 1732, 1478, 1463, 1394, 1284, 1257, 1157, 1093, 1031, 837, 776 cm^{-1} . **EM** (ES): 509 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 487 $[\text{M}+1]^+$.

4.4.2.15. Síntesis de **83** utilizando ácido piválico y DCC.



Sobre una disolución fría (0 °C) del alcohol **79** (14 mg, 0.037 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0.4 mL), se añadieron ácido piválico (4.5 μL , 0.04 mmol, 1.1 equiv), DCC (7.6 mg, 0.037 mmol, 1.0 equiv) y DMAP (0.2 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv), y se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. La evolución de la reacción se siguió mediante CCF y se añadieron más reactivos cuando fue necesario (hasta 6.0 equiv de ácido y DCC) a lo largo de 12 días. Pasado ese tiempo la reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (90-100% CH_2Cl_2 -hexano) para dar 6 mg (35%) de **83** y se recuperaron 5 mg (36%) de producto de partida **79** sin reaccionar.

4.4.2.16. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*S*)-3-Acetoxi-2-(5'-bromopentil)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi metil)tetrahydrofurano, **85**.

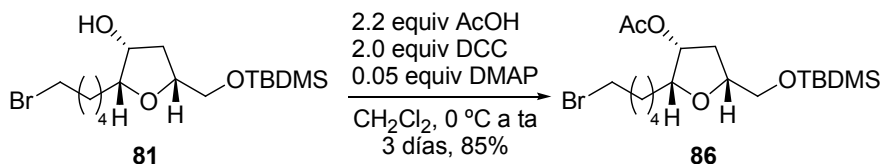


A partir de una disolución fría (0 °C) del alcohol **79** (62 mg, 0.163 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (1.6 mL), de AcOH (10 μL , 0.181 mmol, 1.1 equiv), de DCC (34 mg, 0.163 mmol, 1.0 equiv) y de DMAP (1 mg, 0.008 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (15 h) y después de purificación mediante columna cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) se llegó a 58 mg (84%) de **85** como aceite incoloro.

Datos de **85**: R_f = 0.21 (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -8.1 (c = 0.85). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.03 (s, 6 H, 2 CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.23-1.58 (m, 6 H, 3 CH_2), 1.83 (quint, 2 H, J = 7.1 Hz, CH_2), 1.98 (ddd, 1 H, J = 13.9, 7.1, 1.2 Hz, H-4), 2.06 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.15 (ddd, 1 H, J = 13.9, 8.4, 5.1 Hz, H-4), 3.37 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, CH_2 -Br), 3.57 (dd, 1 H, J = 10.7, 3.9 Hz, CH_2 -OTBDMS), 3.67 (dd, 1 H, J = 10.8, 4.3 Hz, CH_2 -OTBDMS), 3.91 (ddd, 1 H, J = 8.0, 4.6, 3.2 Hz, H-2), 4.19 (ddd, 1 H, J = 8.3, 7.1, 4.2 Hz, H-5), 5.28 (t, 1 H, J = 3.7 Hz, H-3). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ -5.4 (CH_3 TBDMS), -5.3 (CH_3 TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 21.1 (CH_3), 25.6 (CH_2), 25.9 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 28.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 32.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 34.8 (CH_2), 65.4 (CH_2 -OTBDMS), 75.7 (CH), 77.5 (CH), 81.3 (CH), 170.6 (CO). **IR** (película):

2962, 2928, 2858, 1743, 1463, 1413, 1374, 1260, 1092, 1021, 802, 661 cm^{-1} . **EM** (ES): 447 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 446 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 424 $[\text{M}+2]^+$, 423 $[\text{M}+1]^+$.

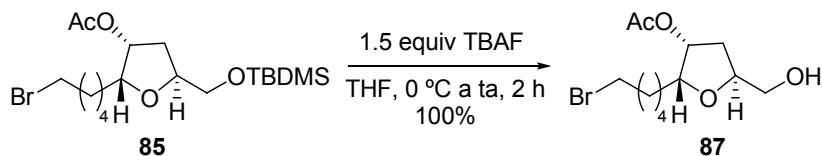
4.4.2.17. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*R*)-3-Acetoxi-2-(5'-bromopentil)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi metil)tetrahidrofurano, **86**.



A partir de una disolución fría (0 °C) del alcohol **81** (113 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (3.0 mL), de AcOH (18 μL , 0.33 mmol, 1.1 equiv), de DCC (61 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv) y de DMAP (1.8 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días) y después de purificación mediante columna cromatográfica (5-10% EtOAc-hexano) se llegó a 107 mg (85%) de **86** como aceite incoloro.

Datos de **86**: $R_f = 0.18$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -1.5$ ($c = 1.11$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.22-1.64 (m, 6 H, 3 CH_2), 1.75-1.87 (m, 3 H, $\text{CH}_2 + \text{H-4}$), 2.03 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.32 (ddd, 1 H, $J = 14.5, 8.2, 6.4$ Hz, H-4), 3.37 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.54 (dd, 1 H, $J = 10.4, 6.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.70 (dd, 1 H, $J = 10.3, 5.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.72 (m, 1 H, H-2), 3.92 (ddd, 1 H, $J = 8.2, 5.7, 2.5$ Hz, H-5), 5.21 (ddd, 1 H, $J = 6.2, 3.9, 2.1$ Hz, H-3). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ -5.33 (CH_3 TBDMS), -5.27 (CH_3 TBDMS), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 21.0 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.9 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 28.1 (CH_2), 28.8 (CH_2), 32.6 (CH_2), 33.8 (CH_2), 35.5 (CH_2), 65.7 ($\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 74.6 (CH), 77.8 (CH), 81.7 (CH), 170.5 (CO). **IR** (película): 2960, 2928, 2854, 1742, 1463, 1441, 1372, 1257, 1099, 1024, 837, 813, 779 cm^{-1} . **EM** (ES): 446 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 425 $[\text{M}+3]^+$ (100%), 424 $[\text{M}+2]^+$, 423 $[\text{M}+1]^+$.

4.4.2.18. Síntesis de (2*R*,3*R*,5*S*)-3-Acetoxi-2-(5'-bromopentil)-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano, **87**.

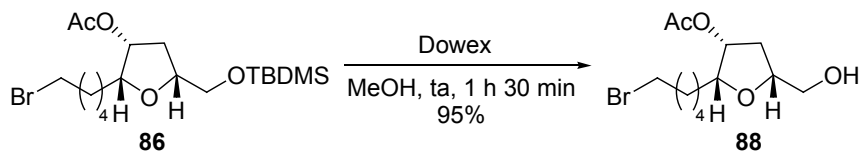


A partir de una disolución fría (0 °C) del silil éter **85** (18 mg, 0.043 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.43 mL) y de TBAF (20 mg, 0.065 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (5-20% EtOAc- CH_2Cl_2) se obtuvieron 13 mg (100%) del alcohol **87** como aceite incoloro.

Datos parciales de **87**: $R_f = 0.18$ (20% EtOAc- CH_2Cl_2). **^1H RMN (300 MHz)** δ 1.23-1.88 (m, 8 H, 4 CH_2), 1.98-2.05 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-4}$), 2.07 (s, 3 H, CH_3 AcO), 3.38 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.49 (dt, 1 H, $J = 11.7, 5.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.69 (ddd, 1 H, $J = 11.6, 6.0, 3.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-}$

OH), 3.93 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 5.0, 3.4$ Hz, H-2), 4.25 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 5.6, 3.2$ Hz, H-5), 5.31 (m, 1 H, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 21.0 (CH₃), 25.5 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.8 (CH₂), 34.5 (CH₂), 64.5 (CH₂-OH), 75.3 (CH), 77.5 (CH), 81.2 (CH), 170.5 (CO).

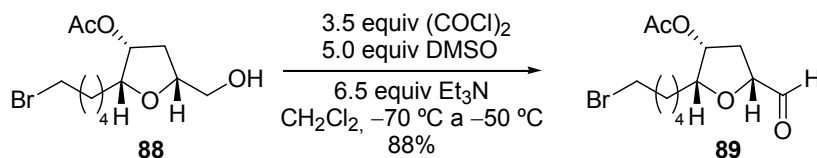
4.4.2.19. Síntesis de (-)-(2R,3R,5R)-3-Acetoxi-2-(5'-bromopentil)-5-(hidroximetil)tetrahidrofurano, **88**.



A partir del silil éter **86** (95 mg, 0.224 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (2.2 mL) y de la resina Dowex (125 mg), siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min) se llegó después de purificación mediante cromatografía en columna (10-20% EtOAc-CH₂Cl₂) a 68 mg (95%) del alcohol **88** como aceite incoloro.

Datos de **88**: $R_f = 0.21$ (30% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -19.0$ ($c = 0.79$). ^1H RMN (300 MHz) δ 1.22-1.69 (m, 6 H, 3 CH₂), 1.78 (ddd, 1 H, $J = 14.4, 6.1, 1.7$ Hz, H-4), 1.82-2.03 (m, 3 H, CH₂ + OH), 2.04 (s, 3 H, CH₃ AcO), 2.36 (ddd, 1 H, $J = 14.7, 8.5, 6.6$ Hz, H-4), 3.38 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.53 (dd, 1 H, $J = 11.6, 5.3$ Hz, CH₂-OH), 3.69-3.76 (m, 2 H, CH₂-OH + H-2), 4.02 (tdd, 1 H, $J = 8.7, 5.9, 3.2$ Hz, H-5), 5.21 (ddd, 1 H, $J = 5.9, 3.7, 1.7$ Hz, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 21.0 (CH₃), 25.5 (CH₂), 28.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.8 (CH₂), 34.8 (CH₂), 64.6 (CH₂-OH), 74.6 (CH), 77.6 (CH), 81.9 (CH), 170.5 (CO). IR (película): 3446, 2953, 2926, 2854, 1738, 1441, 1375, 1257, 1028, 875, 805 cm⁻¹. EM (ES): 333 [M+2+Na]⁺, 331 [M+Na]⁺, 310 [M+2]⁺, 309 [M+1]⁺, 308 [M]⁺.

4.4.2.20. Síntesis de (2R,3R,5R)-3-(Acetoxi)-2-(5'-Bromopentil)-5-formil-tetrahidrofurano, **47**.



A partir de (COCl)₂ (59 μL , 86 mg, 0.68 mmol, 3.5 equiv) en CH₂Cl₂ (2.7 mL), de DMSO (69 μL , 76 mg, 0.97 mmol, 5.0 equiv) en CH₂Cl₂ (1.0 mL), del alcohol **88** (60 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (1.6 mL) y de Et₃N (0.18 mL, 127 mg, 1.26 mmol, 6.5 equiv), según el procedimiento general (1 h), se obtuvo, tras purificación mediante cromatografía en columna (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) 52 mg (88%) del aldehído **89** como aceite incoloro.

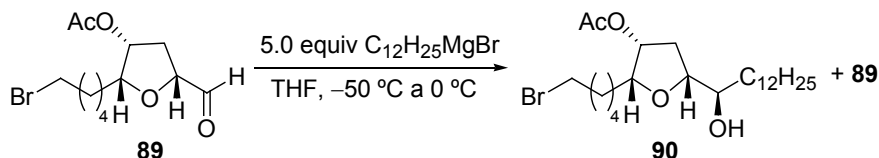
Datos parciales de **89**: $R_f = 0.26$ (5% EtOAc-CH₂Cl₂). ^1H RMN (300 MHz) δ 1.28-1.90 (m, 8 H, 4 \times CH₂), 2.00 (s, 3 H, CH₃ AcO), 2.19 (ddd, 1 H, $J = 14.3, 2.8, 1.7$ Hz, H-4), 2.45 (ddd, 1 H, $J = 14.4, 9.8, 4.6$ Hz, H-4), 3.38 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.97 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 5.2, 3.2$ Hz, H-2), 4.28 (ddd, 1 H, $J = 10.0, 2.9, 1.3$ Hz, H-5), 5.24 (t, 1 H, $J = 3.7$ Hz, H-3), 9.68 (d, 1

H, $J = 1.2$ Hz, CHO). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 20.9 (CH₃), 25.4 (CH₂), 28.1 (CH₂), 29.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.7 (CH₂), 36.5 (CH₂), 73.1 (CH), 81.2 (CH), 83.0 (CH), 170.0 (CO), 204.0 (CHO).

4.4.2.21. Procedimiento general de adición de reactivos de Grignard sobre aldehídos.

Sobre una disolución fría (-60 °C) del aldehído en THF (10 mL/mmol) se añadió lentamente la disolución del reactivo de Grignard (3.0 equiv). La mezcla se agitó mientras se dejaba subir la temperatura hasta -30 °C ó -15 °C. La evolución de la reacción se siguió por CCF. La reacción se hidrolizó con MeOH (2 mL/mmol) y disolución saturada de NH₄Cl (3 mL/mmol), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol). La combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

4.4.2.22. Adición de bromuro de dodecilmagnesio sobre el aldehído 89.



A partir de una disolución fría (-50 °C) del aldehído **89** (21 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.7 mL), y de C₁₂H₂₅MgBr (0.23 mL, disolución 0.73 M en Et₂O, 2.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (16 h), con una segunda adición de reactivo de Grignard a la hora y media de reacción, se llegó a una mezcla de la que se aislaron únicamente mediante cromatografía en columna (5-30% EtOAc-hexano) 10 mg (29%) del alcohol **90** como aceite incoloro, y 8 mg (38%) de producto de partida impuro.

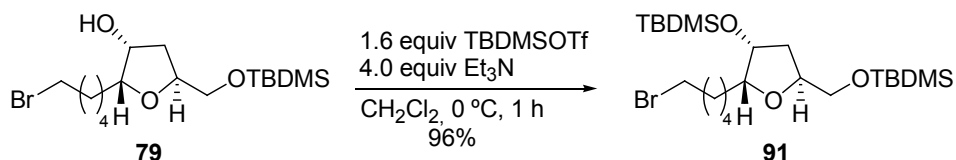
Datos parciales de **90**: $R_f = 0.26$ (30% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.86 (t, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 1.24 (s ancho, 22 H, 11 CH₂), 1.31-1.80 (m, 7 H, 3×CH₂ + OH), 1.82-1.90 (m, 2 H, CH₂), 1.94 (ddd, 1 H, $J = 14.4, 6.3, 1.7$ Hz, H-4), 2.04 (d, 3 H, CH₃ AcO), 2.22 (ddd, 1 H, $J = 14.4, 7.8, 6.8$ Hz, H-4), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.66 (ddd, 1 H, $J = 7.8, 5.4, 3.9$ Hz), 3.81-3.88 (m, 2 H), 5.20 (ddd, 1 H, $J = 5.6, 1.7$ Hz, H-3). ^{13}C RMN (75 MHz) δ 14.1 (CH₃), 21.1 (CH₃ AcO), 22.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.8 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (2 CH₂), 29.63 (3 CH₂), 31.9 (CH₂), 32.2 (CH₂), 32.5 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.7 (CH₂), 71.0 (CH), 74.5 (CH), 80.5 (CH), 81.5 (CH), 170.5 (CO). IR (película): 3458, 2925, 2854, 1740, 1464, 1375, 1244, 1029 cm⁻¹. EM (ES): 500 [M+1+Na]⁺, 499 [M+Na]⁺, 479 [M+3]⁺, 478 [M+2]⁺, 477 [M+1]⁺ (100%).

4.4.2.23. Procedimiento general de sililación con TBDMSOTf.

Sobre una disolución fría (0 °C) del correspondiente alcohol en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL/mmol) se añadió gota a gota Et₃N destilada (4.0 equiv). A continuación se añadió TBDMSOTf destilado (1.6 equiv) también gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción

alcanzara temperatura ambiente y se siguió la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó a 0 °C con disolución saturada de NaHCO₃ (5 mL/mmol), se diluyó con CH₂Cl₂ (5 mL/mmol) y H₂O (5 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3×4 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

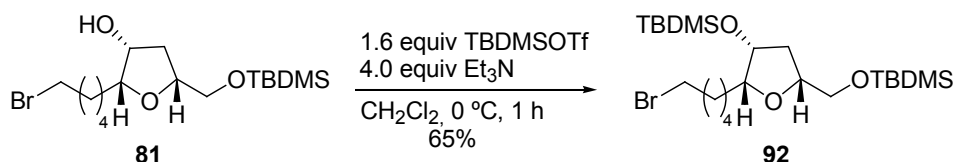
4.4.2.24. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5'-Bromopentil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)tetrahidrofurano, **91**.



A partir del alcohol **79** (238 mg, 0.62 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (3.1 mL), de TBDMSOTf (0.23 mL, 264 mg, 1.0 mmol, 1.6 equiv) y de Et₃N (0.35 mL, 253 mg, 2.5 mmol, 4.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (50-80% CH₂Cl₂-hexano) se llegó a 298 mg (96%) de **91** como aceite incoloro.

Datos de **91**: R_f = 0.35 (5% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -10.6 (c = 3.10). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.03 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.04 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.05 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.874 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.27-1.60 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.84 (m, 3 H, CH₂ + H-4), 1.94 (ddd, 1 H, J = 13.1, 8.7, 4.5 Hz, H-4), 3.38 (t, 2 H, J = 6.8 Hz, CH₂-Br), 3.58 (dd, 1 H, J = 10.7, 4.2 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.64 (dd, 1 H, J = 10.7, 4.4 Hz, CH₂-OTBDMS), 3.74 (ddd, 1 H, J = 8.6, 5.5, 3.4 Hz, H-2), 4.17-4.23 (m, 2 H, H-3 + H-5). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.34 (CH₃ TBDMS), -5.27 (CH₃ TBDMS), -5.0 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 18.3 (C *t*-Bu TBDMS), 25.6 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.4 (CH₂), 29.4 (CH₂), 32.8 (CH₂), 33.9 (CH₂-Br), 37.7 (CH₂-4), 65.6 (CH₂-OTBDMS), 73.6 (CH), 77.4 (CH), 83.2 (CH). **IR** (película): 2949, 2929, 2896, 2857, 1472, 1462, 1438, 1361, 1255, 1130, 1090, 1005, 939, 836, 808, 775 cm⁻¹. **EM (ES)**: 519 [M+1+Na]⁺ (100%), 518 [M+Na]⁺, 497 [M+2]⁺, 496 [M+1]⁺, 495 [M]⁺.

4.4.2.25. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*R*)-2-(5'-Bromopentil)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(*tert*-butildimetilsililoximetil)tetrahidrofurano, **92**.



A partir del alcohol **81** (300 mg, 0.79 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (4.0 mL), de TBDMSOTf (0.29 mL, 333 mg, 1.26 mmol, 1.6 equiv) y de Et₃N (0.33 mL, 240 mg, 2.37 mmol,

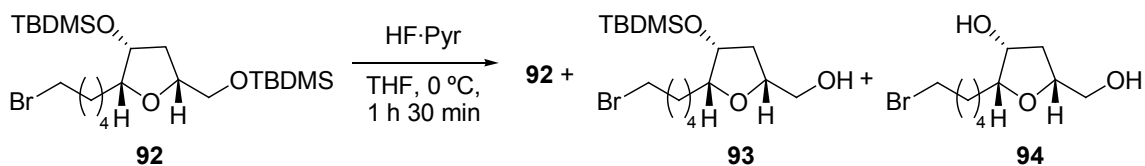
4.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h) y después de purificación mediante cromatografía en columna (50-80% CH₂Cl₂-hexano) se llegó a 254 mg (65%) de **92** como aceite incoloro.

Datos de **92**: $R_f = 0.16$ (5% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -11.8$ ($c = 0.80$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.026 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.031 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.04 (s, 3 H, *t*-Bu TBDMS), 0.047 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.868 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.874 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.30-1.62 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.71 (ddd, 1 H, $J = 13.4, 4.9, 2.2$ Hz, H-4), 1.84 (m, 2 H, CH₂), 2.13 (ddd, 1 H, $J = 13.7, 8.3, 5.6$ Hz, H-4), 3.38 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.53 (dd, 1 H, $J = 10.0, 6.6$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.63 (ddd, 1 H, $J = 9.2, 5.5, 3.8$ Hz, H-2), 3.73 (dd, 1 H, $J = 9.9, 6.0$ Hz, CH₂-OTBDMS), 3.92 (ddd, 1 H, $J = 8.3, 6.1, 4.8$ Hz, H-3), 4.15 (ddd, 1 H, $J = 5.9, 3.9, 2.4$ Hz, H-5). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -5.3 (CH₃ TBDMS), -5.2 (CH₃ TBDMS), -5.1 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 18.0 (C *t*-Bu TBDMS), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 25.6 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 25.9 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 32.8 (CH₂), 33.9 (CH₂-Br), 38.1 (CH₂-4), 66.8 (CH₂-OTBDMS), 72.7 (CH), 78.1 (CH), 83.5 (CH). **IR** (película): 2955, 2930, 2896, 2858, 1472, 1462, 1358, 1255, 1103, 935, 836, 775 cm⁻¹. **EM** (ES): 519 [M+1+Na]⁺ (100%), 518 [M+Na]⁺, 496 [M+1]⁺, 495 [M]⁺.

4.4.2.26. Procedimiento general de desprotección de silil éteres con HF·Piridina.

Sobre una disolución fría (0 °C) del silil éter en THF (20 mL/mmol) en un recipiente de polietileno se añadieron 1.2 mL/mmol de HF·Pyr (70% HF en piridina). La mezcla se agitó hasta que se observó por CCF la desaparición del producto de partida y se hidrolizó a 0 °C con disolución saturada de NaHCO₃ hasta que cesó el desprendimiento de CO₂. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (4×8 mL/mmol) y la combinación de las fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (4 mL/mmol) y con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

4.4.2.27. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*R*)-2-(5'-Bromopentil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-hidroximetil-tetrahidrofurano, **93**.



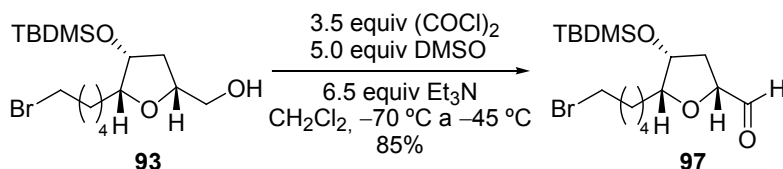
A partir del silil éter **92** (240 mg, 0.48 mmol, 1.0 equiv) en THF (7.2 mL) y de HF·Pyr (0.58 mL), siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min) se llegó a una mezcla de producto de partida sin reaccionar **92**, del producto buscado de desililación en la posición primaria **93**, y del producto de desililación completa **94**. Esta mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (15-40% EtOAc-hexano) para dar 32 mg (13%) de **92**, 131 mg (71%) de **93** y 10 mg (4%) de **94**, ambos como aceites incoloros.

Datos parciales de **94**: $R_f = 0.10$ (60% EtOAc-hexano). **^1H RMN (300 MHz)** δ 1.37-1.51 (m, 4 H, 2 \times CH₂), 1.67 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz, CH₂), 1.85-1.91 (m, 3 H, CH₂ + H-4), 2.20 (ancha, 1 H, OH), 2.37 (ddd, 1 H, $J = 14.2, 10.0, 5.4$ Hz, H-4), 3.10 (ancha, 1 H, OH), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, CH₂-Br), 3.51 (dd, 1 H, $J = 11.6, 2.1$ Hz, CH₂-OH), 3.62 (td, 1 H, $J = 9.3, 2.4$ Hz, H-2), 3.85 (dd, 1 H, 11.5, 2.3 Hz, CH₂-OH), 4.02 (d ancho, 1 H, H-3), 4.15 (dq, 1 H, $J = 10.1, 2.4$ Hz, H-5). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 24.5, 27.9, 30.8, 32.4, 38.2, 63.5, 71.6, 75.8, 81.4, 84.3.

Datos de **95**: $R_f = 0.16$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -9.9$ ($c = 2.10$). **^1H RMN (300 MHz)-COSY** δ 0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.05 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.38-1.62 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$), 1.78-1.93 (m, 5 H, $\text{CH}_2 + \text{CH}_2\text{-4} + \text{OH}$), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.45 (dd, 1 H, $J = 11.7, 5.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.71 (dd, 1 H, $J = 11.6, 3.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3.77 (ddd, 1 H, $J = 9.1, 6.0, 3.3$ Hz, H-2), 4.21-4.30 (m, 2 H, H-3 + H-5). **^{13}C RMN (75 MHz)-HSQC** δ -5.1 (CH_3 TBDMS), -4.5 (CH_3 TBDMS), 18.0 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 25.5 (CH_2), 25.7 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 28.3 (CH_2), 29.3 (CH_2), 32.7 (CH_2), 33.9 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 37.2 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 64.7 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 73.4 (CH), 77.4 (CH), 83.4 (CH). **IR** (película): 3430, 2930, 2858, 1471, 1463, 1438, 1361, 1255, 1190, 1128, 1057, 948, 867, 837, 775 cm^{-1} . **EM** (ES): 406 $[\text{M}+2]^+$, 405 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$ (100%), 404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 381 $[\text{M}]^+$, 383 $[\text{M}+2]^+$.

Datos parciales de **96**: $R_f = 0.10$ (60% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.38-1.67 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 1.82-1.99 (m, 4 H, $\text{CH}_2-4 + 2 \text{ OH}$), 3.40 (t, 2 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$, CH_2-Br), 3.47 (m, 1 H, CH_2-OH), 3.66 (ddd, 1 H, $J = 11.5, 5.9, 2.9 \text{ Hz}$, CH_2-OH), 3.77 (td, 1 H, $J = 9.8, 2.9 \text{ Hz}$, H-2), 4.25 (s ancho, 1 H, H-3), 4.30 (m, 1 H, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) + DEPT δ 25.5 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.8 (CH_2), 32.5 (CH_2), 33.8 (CH_2-Br), 36.9 (CH_2-4), 64.8 (CH_2-OH), 73.2 (CH), 77.3 (CH), 82.4 (CH).

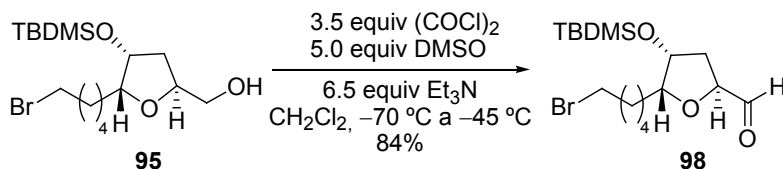
4.4.2.29. Síntesis de (+)-(2R,3R,5R)-2-(5'-Bromopentil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-formil-tetrahidrofurano, **97**.



A partir de $(\text{COCl})_2$ (0.12 mL, 179 mg, 1.41 mmol, 3.5 equiv) en CH_2Cl_2 (1.62 mL), de una disolución de DMSO (0.14 mL, 158 mg, 2.20 mmol, 5.0 equiv) en CH_2Cl_2 (2.0 mL), de una disolución del alcohol **93** (154 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (3.2 mL) y de Et_3N (0.37 mL, 266 mg, 2.63 mmol, 6.5 equiv), según el procedimiento general (1 h 20 min), se obtuvo, tras purificación mediante cromatografía en columna (15-25% EtOAc-hexano) 130 mg (85%) del aldehído **97** como aceite incoloro.

Datos de **97**: $R_f = 0.27$ (25% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +14.1$ ($c = 0.16$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.84 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.31-1.91 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 2.08 (dt, 1 H, $J = 13.2, 1.2 \text{ Hz}$, H-4), 2.30 (ddd, 1 H, $J = 13.2, 9.9, 3.6 \text{ Hz}$, H-4), 3.40 (t, 2 H, $J = 6.6 \text{ Hz}$, CH_2-Br), 3.85 (ddd, 1 H, $J = 7.7, 5.3, 2.4 \text{ Hz}$, H-2), 4.13 (ta, 1 H, $J = 2.4 \text{ Hz}$, H-3), 4.24 (dd, 1 H, $J = 9.8, 1.2 \text{ Hz}$, H-5), 9.65 (d, 1 H, $J = 1.2 \text{ Hz}$, CHO). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.2 (CH_3 TBDMS), -4.7 (CH_3 TBDMS), 17.9 (C *t*-Bu TBDMS), 25.5 (CH_2), 25.6 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 28.2 (CH_2), 29.5 (CH_2), 32.7 (CH_2), 33.7 (CH_2-Br), 40.8 (CH_2-4), 71.3 (CH), 81.4 (CH), 85.0 (CH), 206.5 (CO). IR (película): 2950, 2931, 2858, 1733, 1471, 1463, 1438, 1361, 1255, 1190, 1116, 1065, 939, 836, 805, 776 cm^{-1} . EM (ES): 435 $[\text{M}+1+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ (100%), 434 $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$, 381 $[\text{M}+2]^+$, 380 $[\text{M}+1]^+$, 379 $[\text{M}]^+$.

4.4.2.30. Síntesis de (-)-(2S,3R,5R)-2-(5'-Bromopentil)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-5-formil-tetrahidrofurano, **98**.

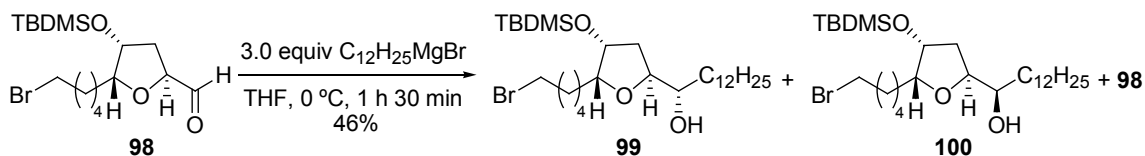


A partir de $(\text{COCl})_2$ (49 μL , 71 mg, 0.56 mmol, 3.5 equiv) en CH_2Cl_2 (2.24 mL), de una disolución de DMSO (54 μL , 63 mg, 0.80 mmol, 5.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0.80 mL), de una disolución del alcohol **95** (61 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (1.3 mL) y de Et_3N (0.14 mL,

105 mg, 1.04 mmol, 6.5 equiv), según el procedimiento general (1 h 20 min), se obtuvo, tras purificación mediante cromatografía en columna (20-30% EtOAc-hexano) 51 mg (84%) del aldehído **98** como aceite incoloro.

Datos de **98**: $R_f = 0.18$ (15% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -31.9$ ($c = 0.87$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.05 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.06 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.22-1.88 (m, 8 H, 4×CH₂), 2.00 (ddd, 1 H, $J = 13.3, 9.3, 4.2$ Hz, H-4), 2.09 (ddd, 1 H, $J = 13.1, 7.3, 1.6$ Hz, H-4), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.82 (ddd, 1 H, $J = 8.4, 5.5, 2.9$ Hz, H-2), 4.24 (s ancho, 1 H, H-3), 4.46 (ddd, 1 H, $J = 9.3, 7.3, 2.2$ Hz, H-5), 9.66 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, CHO). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.1 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 18.0 (C *t*-Bu TBDMS), 25.5 (CH₂), 25.7 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 28.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.8 (CH₂-4), 37.7 (CH₂-Br), 72.5 (CH), 81.1 (CH), 84.8 (CH), 202.9 (CO). IR (película): 2950, 2930, 2855, 1734, 1471, 1463, 1438, 1388, 1361, 1255, 1190, 1119, 1055, 947, 835, 775 cm⁻¹. EM (ES): 781 [2M+Na]⁺, 435 [M+1+MeOH+Na]⁺ (100%), 379 [M]⁺.

4.4.2.31. Adición de bromuro de dodecilmagnesio sobre el aldehído **98**.



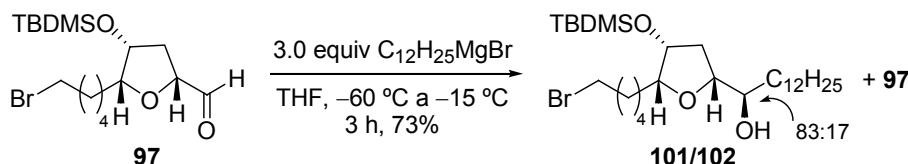
A partir del aldehído **98** (91 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv) en THF (3.6 mL), y de C₁₂H₂₅MgBr (0.82 mL, disolución 0.88 M en Et₂O, 3.0 equiv) siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min) se llegó a una mezcla de los correspondientes alcoholes y del producto de partida sin reaccionar. La purificación mediante cromatografía en columna (5-25% EtOAc-hexano) condujo a 60 mg (46%) de la mezcla de los alcoholes **99** y **100**, y a 30 mg (33%) del producto de partida **98**. La mezcla de alcoholes **99** y **100** se purificó por columna cromatográfica (6-15% EtOAc-hexano) para poder obtener muestras puras de ambos alcoholes como aceites incoloros.

Datos de **99** (mayoritario): $R_f = 0.21$ (10% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -14.3$ ($c = 1.41$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ 0.04 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.06 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.86 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₃), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.23 (s ancho, 22 H, 11×CH₂), 1.33-1.66 (m, 6 H, 3×CH₂), 1.75-1.90 (m, 4 H, CH₂ + CH₂-4), 2.20 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, OH), 3.34 (m, 1 H, H-5'), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.72 (ddd, 1 H, $J = 8.8, 5.9, 3.1$ Hz, H-2), 3.98 (dt, 1 H, $J = 8.8, 6.3$ Hz, H-5), 4.21 (m, 1 H, H-3). NOE-dif: H-3 / H-2 (9.2%); H-3 / H-4 (9.5%); H-5 / H-5' (3.4%); H-5 / OH (1.8%); H-2 / H-3 (11%); H-2 / OH (1.6%); H-5' / H-5 (4.2%); H-5' / H-2 (2.0%). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-HSQC δ -5.0 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 14.1 (CH₃), 18.0 (C *t*-Bu TBDMS), 22.7 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.74 (5 C), 28.3 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.35 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.64 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 31.9 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.6 (CH₂), 33.9 (CH₂-Br), 38.4 (CH₂-4), 73.6 (CH-5'), 74.2 (CH-3), 80.4 (CH-5), 83.1 (CH-2). IR (película): 3390, 2955, 2926,

2855, 1651, 1462, 1358, 1260, 1092, 1051, 1021, 947, 800 cm^{-1} . **EM** (ES): 573 $[\text{M}+\text{Na}+2]^+$, 571 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 549 $[\text{M}+1]^+$.

Datos de **100** (minoritario): $R_f = 0.14$ (10 % EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -14.3$ ($c = 0.35$). **^1H RMN (300 MHz)-COSY** δ 0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.06 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.86 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.23 (sa, 22 H, $11 \times \text{CH}_2$), 1.27-1.61 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.68 (ddd, 1 H, $J = 12.1, 5.6, 1.5$ Hz, H-4), 1.85 (m, 2 H, CH_2), 1.97 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, OH), 1.98 (ddd, 1 H, $J = 12.0, 9.7, 4.2$ Hz, H-4), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.79 (m, 2 H, H-2 + H-5'), 4.11 (ddd, 1 H, $J = 9.7, 5.6, 3.3$ Hz, H-5), 4.23 (sa, 1 H, H-3). **^{13}C RMN (75 MHz)-HSQC** δ -5.0 (CH_3 TBDMS), -4.4 (CH_3 TBDMS), 14.1 (CH_3), 18.0 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 22.7 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.7 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 26.0 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.64 (5 C), 31.9 (CH_2), 32.3 (CH_2), 32.8 (CH_2), 33.9 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 34.5 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 71.7 (CH-5'), 73.4 (CH-3), 80.2 (CH-5), 83.8 (CH-2). **IR** (película): 3410, 2961, 2926, 2855, 1651, 1462, 1411, 1358, 1260, 1089, 1020, 861, 799 cm^{-1} . **EM** (ES): 573 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ (100%), 572 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 571 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.4.2.32. Adición de bromuro de dodecilmagnesio sobre el aldehído **97**.

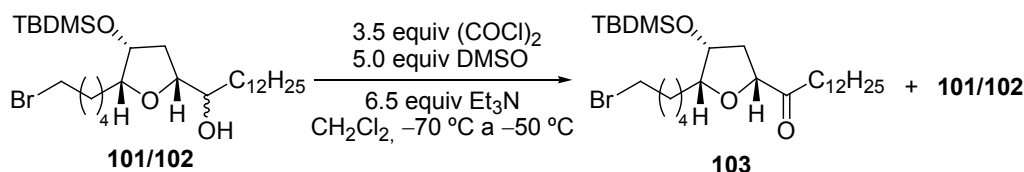


A partir del aldehído **97** (123 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) en THF (3.3 mL), y de $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{MgBr}$ (1.12 mL, disolución 0.88 M en Et_2O , 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 h) se llegó a una mezcla de los correspondientes alcoholes y del producto de partida sin reaccionar. La purificación mediante cromatografía en columna (6-15% EtOAc-hexano) condujo a 130 mg (73%) de la mezcla inseparable 83:17 de los alcoholes **101/102** y a 28 mg (23%) del producto de partida **97**, ambos como aceites incoloros.

Datos del mayoritario de la mezcla, **101**: $R_f = 0.21$ (10% EtOAc-hexano). **^1H RMN (300 MHz)** δ 0.05 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.86 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.88 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.23 (s, 22 H, $11 \times \text{CH}_2$), 1.30-1.90 (m, 9 H, $4 \times \text{CH}_2$ + H-4), 2.04 (ddd, 1 H, $J = 14.1, 9.2, 5.4$ Hz, H-4), 2.62 (s ancho, 1 H, OH), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.49-3.56 (m, 1 H, H-5'), 3.77-3.82 (m, 1 H, H-2), 3.92 (ddd, 1 H, $J = 9.0, 5.1, 2.4$ Hz, H-5), 4.14 (t ancho, 1 H, $J = 3.5$ Hz, H-3). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ -5.1 (CH_3 TBDMS), -4.6 (CH_3 TBDMS), 14.1 (CH_3), 18.1 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 22.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.8 (5 C), 28.4 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.5 (CH_2), 29.62 (2 C), 29.65 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 33.6 (CH_2), 33.9 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 34.4 ($\text{CH}_2\text{-4}$), 71.5 (CH), 72.7 (CH), 80.6 (CH), 83.0 (CH). **IR** (película): 3420, 2927, 2856, 1464, 1437, 1362, 1254, 1191, 1071, 939, 836, 805, 776 cm^{-1} . **EM** (ES): 573 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 571 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos del minoritario de la mezcla, **102**: $R_f = 0.21$ (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.05 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.06 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.83 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.88 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.23 (s ancho, 22 H, $11 \times \text{CH}_2$), 1.32-1.64 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.71 (ddd, 1 H, $J = 13.4, 4.8, 1.7$ Hz, H-4), 1.80-1.90 (m, 2 H, CH_2), 2.21 (ddd, 1 H, $J = 13.5, 9.0, 5.4$ Hz, H-4), 2.76 (d, 1 H, $J = 3.9$ Hz, OH), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.45-3.49 (m, 1 H, H-5'), 3.61 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 5.3, 3.4$ Hz, H-2), 3.82 (dt, 1 H, $J = 9.4, 4.9$ Hz, H-5), 4.16 (ddd, 1 H, $J = 5.4, 3.4, 1.7$ Hz, H-3). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 25.9, 27.1, 29.2, 32.6 (CH_2), 38.3 (CH_2), 72.9 (CH), 73.8 (CH), 80.2 (CH), 83.4 (CH).

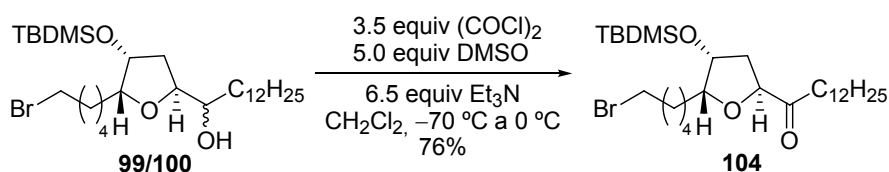
4.4.2.33. Oxidación de Swern de la mezcla de alcoholes **101/102**.



A partir de $(\text{COCl})_2$ (14 μL , 21 mg, 0.17 mmol, 3.5 equiv) en CH_2Cl_2 (0.7 mL), de DMSO (17 μL , 18 mg, 0.24 mmol, 5.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0.24 mL), del alcohol **101/102** (26 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0.4 mL) y de Et_3N (43 μL , 31 mg, 0.31 mmol, 6.5 equiv), según el procedimiento general (2 h), se obtuvo, tras purificación mediante cromatografía en columna (35-80% CH_2Cl_2 -hexano) 8 mg (30%) de la cetona **103** como aceite incoloro y 13 mg de mezcla de la cetona con los alcoholes de partida.

Datos parciales de **103**: $R_f = 0.23$ (90% CH_2Cl_2 -hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ -0.005 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.02 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.82 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 0.83 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 1.23 (s ancho, 20 H, $10 \times \text{CH}_2$), 1.40-1.90 (m, 8 H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.16 (ddd, 1 H, $J = 13.4, 2.7, 1.2$ Hz, H-4), 2.30 (ddd, 1 H, $J = 13.4, 10.0, 4.2$ Hz, H-4), 2.69 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, CH_2), 3.41 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.78 (ddd, 1 H, $J = 7.9, 5.3, 2.7$ Hz, H-2), 4.08 (t, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-3), 4.23 (dd, 1 H, $J = 10.0, 2.7$ Hz, H-5). IR (película): 2928, 2856, 1782, 1711, 1464, 1362, 1254, 1156, 1091, 945, 838, 777 cm^{-1} .

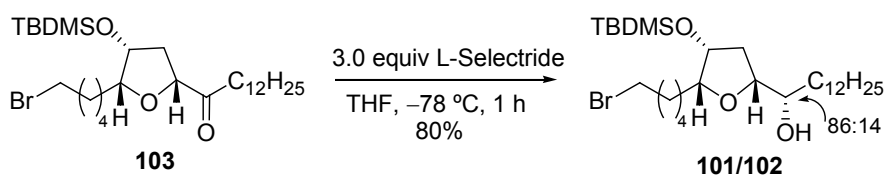
4.4.2.34. Oxidación de Swern de la mezcla de alcoholes **99/100**.



A partir de $(\text{COCl})_2$ (15 μL , 22 mg, 0.18 mmol, 3.5 equiv) en CH_2Cl_2 (0.7 mL), de DMSO (18 μL , 20 mg, 0.25 mmol, 5.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0.25 mL), del alcohol **99/100** (27 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (0.4 mL) y de Et_3N (45 μL , 33 mg, 0.33 mmol, 6.5 equiv), según el procedimiento general (4 h), se obtuvo, tras purificación mediante cromatografía en columna (20-80% CH_2Cl_2 -hexano) 20 mg (76%) de la cetona **104** como aceite incoloro.

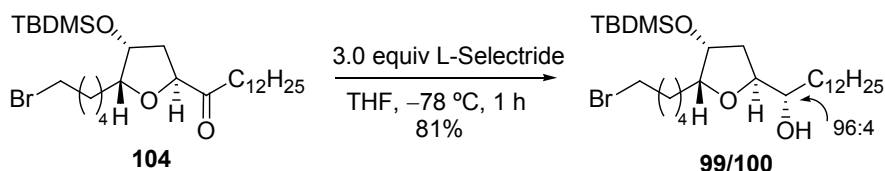
Datos parciales de **104**: $R_f = 0.35$ (90% CH_2Cl_2 -hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.06 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.86 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.23 (s ancho, 20 H, $10\times\text{CH}_2$), 1.41-1.88 (m, 8 H, $4\times\text{CH}_2$), 1.96 (ddd, 1 H, $J = 13.6$, 9.5, 4.4 Hz, H-4), 2.11 (ddd, 1 H, $J = 13.1$, 7.2, 1.4 Hz, H-4), 2.42-2.61 (m, 2 H, CH_2), 3.40 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.80 (ddd, 1 H, $J = 7.4$, 5.7, 2.9 Hz, H-2), 4.20 (t ancho, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-3), 4.52 (dd, 1 H, $J = 9.5$, 7.3 Hz, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.0 (CH_3 TBDMS), -4.5 (CH_3 TBDMS), 14.1 (CH_3), 18.0 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 22.7 (CH_2), 23.2 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.7 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 28.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.34 (CH_2), 29.4 (2 C), 29.5 (CH_2), 29.6 (2 C), 31.9 (CH_2), 32.8 (CH_2), 33.8 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 38.2 (CH_2), 39.0 (CH_2), 72.9 (CH), 81.6 (CH), 84.4 (CH), 213.1 (CO). IR (película): 2927, 2850, 1779, 1714, 1651, 1458, 1253, 1153, 1072, 836, 773 cm^{-1} . EM (ES): 571 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$ (100%), 572 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 569 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

4.4.2.35. Reducción con L-Selectride de la cetona **103**.



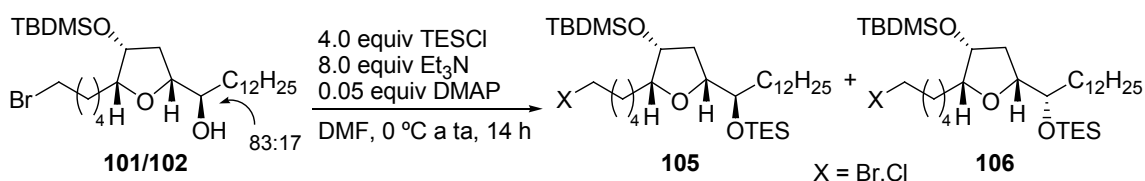
A partir de la cetona **103** (8 mg, 0.02 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.2 mL), de L-Selectride (37 μL 0.04 mmol, 1.0 M en THF, 3.0 equiv), y siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo la mezcla (86:14) de alcoholes **101/102**. La purificación por cromatografía en columna (5-10% EtOAc-hexano) condujo a 7 mg (80%) de la mezcla de los alcoholes **101/102**.

4.4.2.36. Reducción con L-Selectride de la cetona **104**.



A partir de la cetona **104** (15 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.3 mL), de L-Selectride (75 μL 0.08 mmol, 1.0 M en THF, 3.0 equiv), y siguiendo el procedimiento general (1 h) se obtuvo la mezcla (96:4) de alcoholes **99/100**. La purificación por cromatografía en columna (5-10% EtOAc-hexano) condujo a 12 mg (81%) de la mezcla de los alcoholes **99/100**.

4.4.2.37. Reacción de sililación de la mezcla de alcoholes **101/102**.



A partir de la mezcla de alcoholes **101/102** (74 mg, 1.14 mmol, 1.0 equiv) en DMF (1.1 mL), de TESCl (0.1 mL, 92 mg, 0.54 mmol, 4.0 equiv), de Et_3N (0.15 mL, 109 mg, 1.08 mmol,

8.0 equiv) y de DMAP (1 mg, 0.007 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (14 h), se llegó a la mezcla de alcoholes **105** y **106** en los que parcialmente (en torno al 28%) se había intercambiado el Br por Cl. La purificación mediante cromatografía en columna (10-30% CH₂Cl₂-hexano) condujo a 78 mg de **105** y a 20 mg de **106**, ambos como aceites incoloros.

Datos parciales de **105**: $R_f = 0.19$ (30% CH₂Cl₂-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.01 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.03 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.60 (q, 6 H, $J = 7.3$ Hz, 3×CH₂ TES), 0.86 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.94 (t, 9 H, $J = 7.6$ Hz, 3×CH₃ TES), 1.23 (s ancho, 20 H, 10×CH₂), 1.40-1.90 (m, 5 H, 4×CH₂ + H-4), 2.14 (dt, 1 H, $J = 13.4, 7.1$ Hz, H-4), 3.38 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.46-3.57 (m, 4 H, H-5 + H-5' + CH₂-Cl), 3.73 (dd, 1 H, $J = 10.2, 5.2$ Hz, H-2), 4.21 (td, 1 H, $J = 7.0, 4.3$ Hz, H-3). ¹³C RMN (75 MHz)-DEPT δ -5.1 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 5.3 (3 CH₂ TES), 7.0 (3 CH₃ TES), 14.1 (CH₃), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 22.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.1 (CH₂), 28.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (4 C), 29.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.9 (CH₂), 33.9 (CH₂-Br), 34.8 (CH₂), 37.9 (CH₂), 45.1 (CH₂-Cl), 72.9 (CH), 74.0 (CH), 80.1 (CH), 83.0 (CH). EM (ES): 687 [M_{Br}+2+Na]⁺ (100%), 686 [M_{Br}+1+Na]⁺, 685 [M_{Br}+Na]⁺, 663 [M_{Br}+1]⁺, 642 [M_{Cl}+1+Na]⁺, 641 [M_{Cl}+Na]⁺.

Datos parciales de **106**: $R_f = 0.11$ (30% CH₂Cl₂-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.02 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.03 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.60 (q, 6 H, $J = 6.8$ Hz, 3×CH₂ TES), 0.86 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 0.87 (s, 9 H, CH₃ TBDMS), 0.93 (t, 9 H, $J = 8.0$ Hz, 3×CH₃ TES), 1.23 (s ancho, 22 H, 11×CH₂), 1.28-1.87 (m, 9 H, 4×CH₂ + H-4), 2.08 (ddd, 1 H, $J = 13.4, 7.5, 6.3$ Hz, H-4), 3.39 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, CH₂-Br), 3.51 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz, CH₂-Cl), 3.54 (m, 1 H, H-5'), 3.65 (m, 2 H, H-2 + H-5), 4.14 (ddd, 1 H, $J = 6.3, 4.0, 2.8$ Hz, H-3). ¹³C RMN (75 MHz) δ -5.1 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 5.2 (3 CH₂ TES), 7.0 (3 CH₃ TES), 14.1 (CH₃), 18.0 (C *t*-Bu TBDMS), 22.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 25.7 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 27.2 (CH₂), 28.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (4 C), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.7 (CH₂), 32.9 (CH₂), 33.9 (CH₂-Br), 37.7 (CH₂), 45.1 (CH₂-Cl), 72.7 (CH), 75.1 (CH), 80.8 (CH), 82.9 (CH).

4.4.2.38. Reacción de sililación del alcohol **99**.



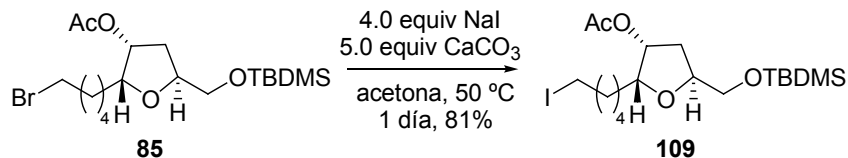
A partir del alcohol **99** (41 mg, 0.075 mmol, 1.0 equiv) en DMF (0.6 mL), de TESCO (57 μ L, 51 mg, 0.3 mmol, 4.0 equiv), de Et₃N (84 μ L, 61 mg, 0.6 mmol, 8.0 equiv) y de DMAP (0.5 mg, 0.004 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (14 h), se llegó al alcohol sililado **107** en el que parcialmente (35%) se había intercambiado el Br por Cl. La purificación mediante cromatografía en columna (30-60% CH₂Cl₂-hexano) condujo a 40 mg de **107** como aceite incoloro.

Datos parciales de **107**: $R_f = 0.35$ (50% CH_2Cl_2 -hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.05 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.59 (q, 6 H, $J = 7.4$ Hz, $3 \times \text{CH}_2$ TES), 0.86 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 0.93 (t, 9 H, $J = 7.5$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$ TES), 1.23 (s ancho, 22 H, $11 \times \text{CH}_2$), 1.30-1.86 (m, 10 H, $4 \times \text{CH}_2 + 2\text{H-4}$), 3.38 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 3.50 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 3.56 (m, 1 H, H-5'), 3.70 (ddd, 1 H, $J = 8.8, 5.9, 3.2$ Hz, H-2), 4.10 (ddd, 1 H, $J = 9.2, 6.7, 5.5$ Hz, H-5), 4.17 (m, 1 H, H-3). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.0 (CH_3 TBDMS), -4.5 (CH_3 TBDMS), 5.2 (3 CH_2 TES), 7.0 (3 CH_3 TES), 14.1 (CH_3), 18.1 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 22.7 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.7 (CH_2), 25.75 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 27.1 (CH_2), 28.4 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.6 (4 C), 29.7 (CH_2), 29.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.7 (CH_2), 32.8 (CH_2), 33.9 ($\text{CH}_2\text{-Br}$), 37.4 (CH_2), 45.1 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 73.5 (CH-5'), 74.8 (CH-3), 79.6 (CH-5), 83.0 (CH-2).

4.4.2.39. Procedimiento general de intercambio de Br y Cl por I.

Sobre una disolución en acetona ó 2-pentanona (2 mL/mmol) de CaCO_3 (5.0 equiv) y de NaI (4.0 equiv) se añadió una disolución del producto de partida en acetona ó 2-pentanona (3 mL/mmol). A continuación, la mezcla se calentó a 50 ó 80 °C, respectivamente, hasta que se comprobó por CCF la desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó a 0 °C con disolución 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4 mL/mmol), se diluyó con H_2O (2 mL/mmol) y EtOAc (5 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (4 mL/mmol), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

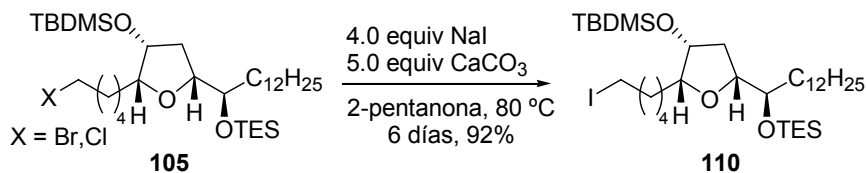
4.4.2.40. Reacción de intercambio de Br por I. Síntesis del ioduro **109**.



A partir de NaI (16 mg, 0.104 mmol, 4.0 mmol) y de CaCO_3 (13 mg, 0.13 mmol, 5.0 equiv) en acetona (0.15 mL), y de una disolución del bromuro **85** (11 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) en acetona (0.15 mL), siguiendo el procedimiento general (1 día) se llegó al ioduro **109**. La purificación por cromatografía en columna (10-20% EtOAc-hexano) condujo a 10 mg (81%) del ioduro **109**.

Datos parciales de **109**: $R_f = 0.30$ (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.05 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.20-1.61 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.78 (m, 2 H, CH_2), 1.94-2.10 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-4}$), 2.06 (s, 3 H, CH_3 AcO), 3.15 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-I}$), 3.57 (dd, 1 H, $J = 10.7, 3.9$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.67 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.88 (m, 1 H, H-2), 4.18 (m, 1 H, H-5), 5.28 (m, 1 H, H-3).

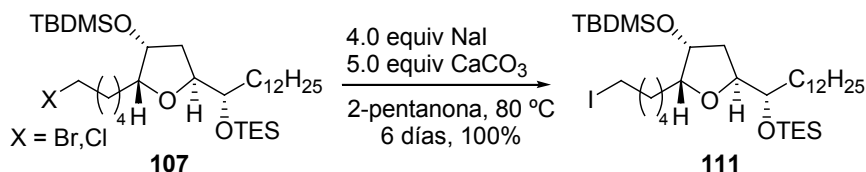
4.4.2.41. Síntesis de (1'*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(5-iodopentil)-5-(1-trietilsililoxi-tridecil)-tetrahidrofurano, **110**.



A partir de Nal (72 mg, 0.48 mmol, 4.0 mmol) y de CaCO_3 (60 mg, 0.60 mmol, 5.0 equiv) en 2-pentanona (1 mL), y de una disolución de la mezcla **105** (78 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) en 2-pentanona (0.4 mL), siguiendo el procedimiento general (6 días) se llegó al ioduro **110**. La purificación por cromatografía en columna (15-25% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a 77 mg (92%) del ioduro **110**.

Datos parciales de **110**: $R_f = 0.16$ (25% CH_2Cl_2 -hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.01 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.59 (q, 6 H, $J = 7.3$ Hz, $3 \times \text{CH}_2$ TES), 0.86 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.94 (t, 9 H, $J = 7.6$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$ TES), 1.23 (s ancho, 22 H, $11 \times \text{CH}_2$), 1.28-1.61 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.72 (ddd, 1 H, $J = 12.7, 8.5, 3.9$ Hz, H-4), 1.81 (td, 2 H, $J = 14.1, 7.2$ Hz, CH_2), 2.14 (dt, 1 H, $J = 13.4, 6.9$ Hz, H-4), 3.17 (t, 2 H, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{-I}$), 3.48-3.57 (m, 2 H, H-2 + H-5'), 3.73 (dd, 1 H, $J = 10.3, 5.2$ Hz, H-5), 4.21 (td, 1 H, $J = 7.1, 4.6$ Hz, H-3). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-DEPT δ -5.1 (CH_3 TBDMS), -4.5 (CH_3 TBDMS), 5.3 (3 CH_2 TES), 7.0 (3 CH_3 TES), 14.1 (CH_3), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 22.7 (CH_2), 25.0 (CH_2), 25.5 (CH_2), 25.8 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 29.1 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.6 (6 C), 29.9 (CH_2), 30.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 33.6 (CH_2), 34.8 (CH_2), 37.9 (CH_2), 72.9 (CH), 73.9 (CH), 80.1 (CH), 83.0 (CH). EM (ES): 735 $[\text{M}+2+\text{Na}]^+$, 734 $[\text{M}+1+\text{Na}]^+$, 733 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

4.4.2.42. Síntesis de (1'*S*,2*R*,3*R*,5*S*)-3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-(5-iodopentil)-5-(1-trietilsililoxi-tridecil)-tetrahidrofurano, **111**.



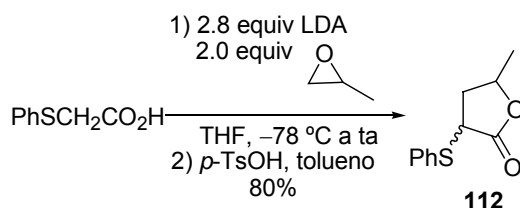
A partir de Nal (18 mg, 0.12 mmol, 4.0 mmol) y de CaCO_3 (15 mg, 0.15 mmol, 5.0 equiv) en 2-pentanona (0.3 mL), y de una disolución de la mezcla **107** (20 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) en 2-pentanona (0.1 mL), siguiendo el procedimiento general (6 días) se llegó al ioduro **111**. La purificación por cromatografía en columna (15-25% CH_2Cl_2 -hexano) condujo a 22 (100%) del ioduro **111**.

Datos parciales de **111**: $R_f = 0.12$ (20% CH_2Cl_2 -hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.05 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.59 (q, 6 H, $J = 7.3$ Hz, $3 \times \text{CH}_2$ TES), 0.86 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_3), 0.87 (s, 9 H, CH_3 TBDMS), 0.93 (t, 9 H, $J = 7.6$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$ TES), 1.23 (s ancho, 22 H, $11 \times \text{CH}_2$), 1.35-1.60 (m, 6 H, $3 \times \text{CH}_2$), 1.75-1.83 (m, 4 H, $2 \times \text{CH}_2$), 3.16 (t, 2 H, $J =$

6.8 Hz, CH₂-I), 3.56 (m, 1 H, H-5'), 3.70 (ddd, 1 H, J = 8.9, 5.9, 3.1 Hz, H-2), 4.11 (ddd, 1 H, J = 9.0, 6.6, 5.3 Hz, H-5), 4.17 (m, 1 H, H-3). ¹³C RMN (75 MHz)-DEPT δ -5.0 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 5.2 (3 CH₂ TES), 7.0 (3 CH₃ TES), 14.1 (CH₃), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 22.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 29.4 (2 C), 29.6 (5 C), 29.7 (2 C), 29.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.7 (CH₂), 33.6 (CH₂), 37.4 (CH₂), 73.5 (CH-5'), 74.8 (CH-3), 79.6 (CH-5), 83.0 (CH-2).

4.4.3. Síntesis del fragmento de butenolida.

4.4.3.1. Síntesis de 4-Metil-2-(feniltio)- γ -butirolactona, **112**.

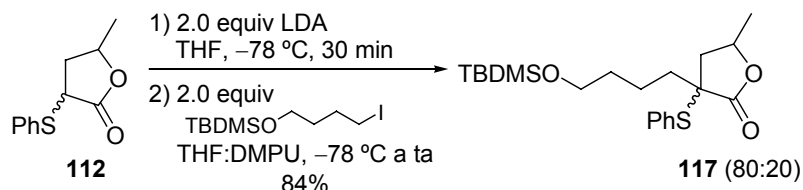


Sobre una disolución fría (-78 °C) de 2.8 equiv de LDA (*i*-Pr₂NH: 12 mL, 84 mmol, 2.8 equiv y *n*-BuLi 1.6 M en hexano: 56.3 mL, 90 mmol, 3.0 equiv) en THF (105 mL), se añadió el ácido feniltioacético (5.05 g, 30 mmol, 1.0 equiv) presecado por azeótropo con ciclohexano y disuelto en THF (21 mL). Después de 1 h se añadió lentamente óxido de propileno²⁵⁸ racémico (4.2 mL, 60 mmol, 2.0 equiv) y la mezcla se agitó dejando subir la temperatura (hasta temperatura ambiente) durante la noche. Cuando se comprobó la desaparición del producto de partida (CCF), la reacción se hidrolizó con disolución de NaOH 2 N (2 mL/mmol), se agitó durante 20 minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces con Et₂O (5 mL/mmol) y a continuación se acidificó con disolución 10% de HCl hasta pH = 2-3. Se realizaron otras tres extracciones con Et₂O (5 mL/mmol), las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se disolvió en tolueno (150 mL), se añadió *p*-TsOH (285 mg, 1.5 mmol, 0.05 equiv) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (100% CH₂Cl₂) para dar 5.0 g (80%) de **112** (mezcla aproximada 1:1 de diastereómeros) como aceite incoloro. Los datos espectroscópicos de **112** coincidieron con los del producto descrito.²⁵⁰ Datos de **112**: R_f = 0.25 (100% CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.33 (dd, 3 H, J = 6.3, 6.1 Hz, CH₃), 1.84 (ddd, 1 H, J = 13.2, 10.7, 9.0 Hz), 2.22 (m, 1 H), 2.36 (ddd, 1 H, J = 13.7, 6.1, 3.7 Hz), 2.71 (ddd, 1 H, J = 13.2, 9.0, 6.1 Hz), 3.92 (m, 1 H), 4.53 (m, 1 H), 7.31 (m, 3 H), 7.53 (m, 2 H). IR (película): 2979, 2929, 2870, 1770, 1583, 1481, 1440, 1387, 1342, 1189, 1121, 1086, 1052, 1025, 950, 745, 692 cm⁻¹. EM (ES): 209 [M+1]⁺ (100%).

²⁵⁸ Presecado sobre Na₂SO₄ y destilado tras refluir sobre KOH.

²⁵⁰ White, J. D.; Somers, T. C.; Reddy, G. N. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4991-4998.

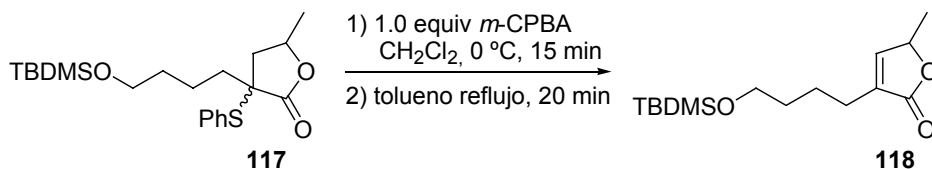
4.4.3.2. Síntesis de 3-[4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-butil]-5-metil-3-fenilsulfenil-dihidrofuran-2-ona, **117**.²⁵⁵



Sobre una disolución fría ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) de 2.0 equiv de LDA ($i\text{-Pr}_2\text{NH}$: 1.6 mL, 11.3 mmol, 2.1 equiv y $n\text{-BuLi}$ 1.6 M en hexano: 6.8 mL, 10.8 mmol, 2.0 equiv) en THF (23 mL), se añadió lentamente una disolución en THF (2.7 mL) de la lactona **112** (1.12 g, 5.4 mmol, 1.0 equiv) presecada por azeótropo con ciclohexano. La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió lentamente una disolución en la mezcla 2:1 de THF:DMPU (16.2 mL) de *tert*-butil(4-iodobutoxi)-dimetilsilano previamente filtrado por gel de sílice (3.4 g, 10.8 mmol, 2.0 equiv). La mezcla se agitó, dejando que alcanzara temperatura ambiente, durante 12 h. Pasado ese tiempo se comprobó (CCF) que el producto de partida se había consumido y la reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (5 mL/mmol) y se diluyó con H_2O (3 mL/mmol). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (1-10% EtOAc-hexano) para dar 1.79 g (84%) de la mezcla 80:20 de diastereómeros **117** como aceite amarillo pálido.

Datos del mayoritario **117** (may): $R_f = 0.23$ (10% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.02 (s, 6 H, 2 CH_3 TBDMS), 0.86 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.18 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 1.25-1.80 (m, 6 H, 3 CH_2), 1.94 (dd, 1 H, $J = 14.2, 6.6$ Hz, H-4), 2.50 (dd, 1 H, $J = 14.2, 7.7$ Hz, H-4), 3.57 (td, 2 H, $J = 6.3, 2.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 4.46 (sext, 1 H, $J = 6.7$ Hz, H-5), 7.29-7.40 (m, 3 H, Ph), 7.49-7.55 (m, 2 H, Ph). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.3 (2 CH_3 TBDMS), 18.3 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 21.0, 21.5, 25.9 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 32.6, 36.0, 39.9, 56.0, 62.5, 73.2, 128.9 (2 C Ph), 129.7, 130.4, 136.8 (2 C Ph), 177.0 (CO). IR (película): 2947, 2930, 2893, 2852, 1767, 1473, 1385, 1256, 1184, 1101, 836, 776, 751 cm^{-1} . EM (ES): 417 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 395 $[\text{M}+1]^+$.

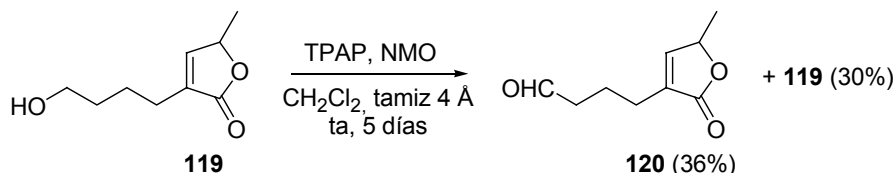
4.4.3.3. Síntesis de 3-[4-(*tert*-Butildimetil-sililoxi)-butil]-5-metil-5*H*-furan-2-ona, **37**.²⁵⁵



²⁵⁵ Marshall, J. A.; Piettre, A.; Paige, M. A.; Valeriote, F. J. *Org. Chem.* **2003**, 68, 1771-1779.

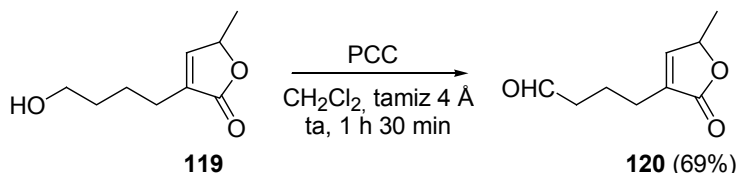
Datos de **119**: $R_f = 0.21$ (50% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.38 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 1.41-1.69 (m, 5 H, 2 CH₂ + OH), 2.29 (m, 2 H, CH₂ alílico), 3.66 (t, 2 H, $J = 6.1$ Hz, CH₂-OH), 4.97 (m, 1 H, H-5), 7.00 (m, 1 H, H-4). ¹³C RMN (75 MHz) δ 18.8 (CH₃), 23.4 (CH₂), 24.5 (CH₂), 31.7 (CH₂), 61.6 (CH₂), 77.5 (CH), 133.4 (C butenolida), 149.6 (CH butenolida), 174.0 (CO). IR (película): 3401, 2937, 2869, 1748, 1449, 1374, 1322, 1200, 1147, 1116, 1063, 1027, 951, 870 cm⁻¹. EM (ES): 193 [M+Na]⁺, 171 [M+1]⁺ (100%).

4.4.3.5. Síntesis de 4-(5-Metil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-butiraldehído, **120** por oxidación con TPAP.



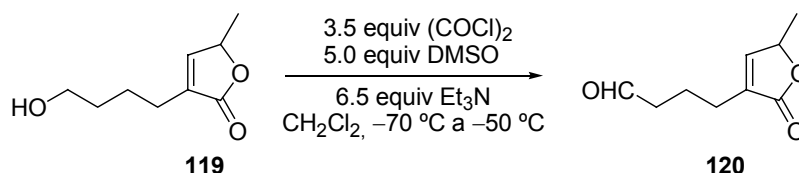
A partir de una disolución del alcohol **119** (23 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (1.4 mL), de TPAP (2.5 mg, 0.007 mmol, 0.053 equiv), de NMO (25 mg, 0.22 mmol, 1.6 equiv) y de tamiz molecular de 4 Å (62 mg), después de 5 días de reacción a temperatura ambiente se obtuvo una mezcla del aldehído **120** y del alcohol sin reaccionar **119**. Después de filtración y purificación mediante cromatografía en columna (50-90% Et₂O-hexano) se aislaron 8 mg (36%) de **120** y 7 mg del producto de partida **119**.

4.4.3.6. Síntesis de 4-(5-Metil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-butiraldehído, **120** por oxidación con PCC.



A partir de una disolución del alcohol **119** (38 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv) en CH₂Cl₂ (1.1 mL), de PCC (72 mg, 0.33 mmol, 1.5 equiv) y de tamiz molecular de 4 Å (500 mg), después de 1 h y 30 min y de purificación mediante cromatografía en columna (0-5% EtOAc-CH₂Cl₂) se obtuvieron 25 mg (69%) del aldehído **120**.

4.4.3.7. Síntesis de 4-(5-Metil-2-oxo-2,5-dihidrofuran-3-il)-butiraldehído, **120** por oxidación de Swern.



A partir de (COCl)₂ (0.49 mL, 711 mg, 5.6 mmol, 3.5 equiv) en CH₂Cl₂ (22.4 mL), de DMSO (0.57 mL, 625 mg, 8.0 mmol, 5.0 equiv) en CH₂Cl₂ (8.0 mL), del alcohol **119** (272 mg,

1.6 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 (13 mL) y de Et_3N (1.45 mL, 1.05 g, 10.4 mmol, 6.5 equiv), según el procedimiento general (2 h), se obtuvo, tras purificación mediante cromatografía en columna (0-5% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) 220 mg (88%) del aldehído **120** como aceite incoloro.

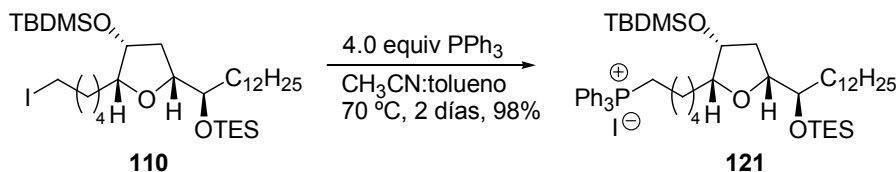
Datos parciales de **120**: $R_f = 0.21$ (50% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.41 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz), 1.85-1.95 (m, 2 H), 2.29-2.35 (m, 2 H), 2.52 (dt, 2 H, $J = 7.3, 1.3$ Hz), 4.98-5.05 (m, 1 H), 7.04-7.08 (m, 1 H), 9.78 (t, 1 H, $J = 1.3$ Hz). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 19.1 (CH_3), 19.9 (CH_2), 24.5 (CH_2), 43.1 (CH_2), 77.5 (CH), 133.2 (C butenolida), 149.7 (CH butenolida), 173.5 (CO), 201.6 (CHO). IR (película): 3084, 2935, 1747, 1650, 1320, 1201 cm^{-1} . EM (ES): 527 $[\text{3M}+\text{Na}]^+$, 185 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 169 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

4.4.4. Unión de los fragmentos.

4.4.4.1. Procedimiento general de formación de sal de fosfonio a partir de ioduros.

Sobre una disolución a temperatura ambiente del ioduro en una mezcla 1:1 de CH_3CN :tolueno (10 mL/mmol), se añadió PPh_3 (4.0 equiv) y la mezcla se calentó a 70 °C hasta la desaparición del producto de partida (CCF). La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica en la mezcla de eluyentes adecuada para separar efectivamente el exceso de PPh_3 .

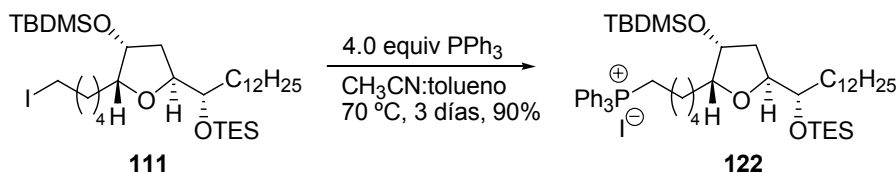
4.4.4.2. Formación de sal de trifenil fosfonio a partir del ioduro **110**.



A partir del ioduro **110** (73 mg, 0.103 mmol) en una mezcla 1:1 de CH_3CN :tolueno (1.0 mL) y de PPh_3 (108 mg, 0.41 mmol, 4.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (2 días) se llegó a la sal de fosfonio **121**. La purificación por cromatografía en columna (50-100% EtOAc-hexano) condujo a 100 mg (98%) de la sal de fosfonio **121** como aceite amarillo.

Datos parciales de **121**: $R_f = 0.26$ (10% EtOH-EtOAc). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ -0.07 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), -0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.53 (q, 6 H, $J = 7.7$ Hz, $3 \times \text{CH}_2$ TES), 0.78 (m, 12 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS + CH_3), 0.86 (t, 9 H, $J = 7.8$ Hz, $3 \times \text{CH}_3$ TES), 1.19 (s ancho, 22 H, $11 \times \text{CH}_2$), 1.35-1.68 (m, 9 H, $4 \times \text{CH}_2$ + H-4), 2.14 (td, 1 H, $J = 13.2, 7.0$ Hz, H-4), 3.41-3.68 (m, 5 H, H-2 + H-5 + H-5' + $\text{CH}_2\text{-PPh}_3$), 4.14 (td, 1 H, $J = 7.1, 3.7$ Hz, H-3), 7.63-7.79 (m, 15 H, PPh_3).

4.4.4.3. Formación de sal de trifenil fosfonio a partir del ioduro **122**.



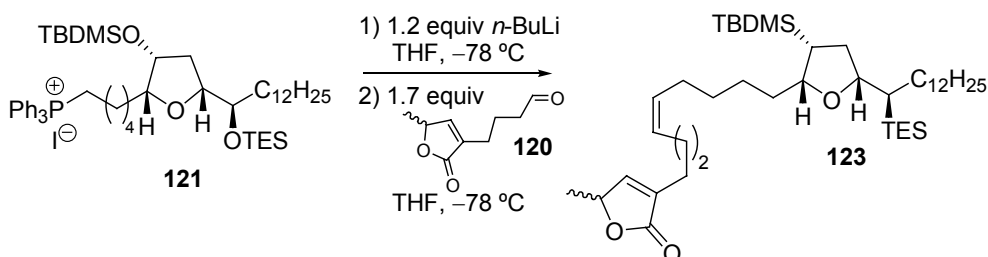
A partir del ioduro **111** (28 mg, 0.04 mmol) en una mezcla 1:1 de CH₃CN:tolueno (0.4 mL) y de PPh₃ (42 mg, 0.16 mmol, 4.0 equiv), siguiendo el procedimiento general (3 días) se llegó a la sal de fosfonio **122**. La purificación por cromatografía en columna (100% EtOAc) condujo a 35 mg (90%) de la sal de fosfonio **31** como aceite amarillo.

Datos parciales de **122**: R_f = 0.26 (10% EtOH-EtOAc). ¹H RMN (300 MHz) δ -0.04 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.01 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.53 (q, 6 H, J = 7.6 Hz, 3×CH₂ TES), 0.80 (m, 12 H, *t*-Bu TBDMS + CH₃), 0.91 (t, 9 H, J = 7.7 Hz, 3×CH₃ TES), 1.20 (s ancho, 22 H, 11×CH₂), 1.35-1.78 (m, 10 H, 4×CH₂ + 2H-4), 3.55-3.73 (m, 4 H, H-2 + H-5' + CH₂-PPh₃), 4.01-4.10 (m, 2 H, H-3 + H-5), 7.62-7.81 (m, 15 H, PPh₃).

4.4.4.4. Procedimiento general de reacción de Wittig.

Sobre una disolución fría (-78 °C) de la sal de fosfonio (secada a vacío durante una noche en desecador con P₂O₅) en THF (9 mL/mmol) se añadió lentamente *n*-BuLi (1.2 equiv) y se observó que la mezcla tomó color anaranjado. Esta mezcla se agitó durante 20 minutos y a continuación se añadió la disolución del aldehído (1.7 equiv) en THF (5 mL/mmol) presecada con tamiz molecular 4 Å y se observó la pérdida de la coloración. La mezcla se agitó a baja temperatura (-75 °C a -70 °C) durante una hora y finalmente se agitó durante 20 minutos a 0 °C. Cuando se comprobó la desaparición del producto de partida (CCF), la reacción se hidrolizó a 0 °C con H₂O (4 mL/mmol), se diluyó con EtOAc (5 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3× 5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna.

4.4.4.5. Reacción de Wittig sobre la sal de fosfonio **121**.

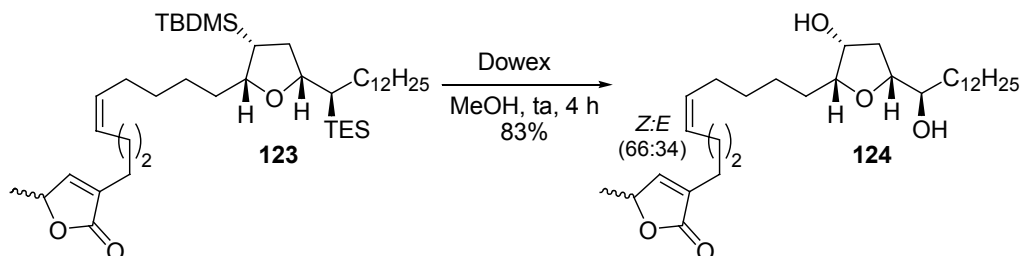


A partir de la sal de fosfonio **121** (100 mg, 0.103 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.9 mL), de *n*-BuLi (83 μ L, disolución 1.5 M en hexano, 0.124 mmol, 1.2 equiv) y del aldehído **120** (30 mg, 0.18 mmol, 1.7 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h 20 min) se llegó a la mezcla de alquenos **123** en la que no pudo determinarse la relación *Z*:*E*. La purificación por cromatografía en columna (2-100% EtOAc-hexano) condujo a 18 mg (23%) de **123** como aceite incoloro, y a 25 mg (25%) de la sal de fosfonio **121** impura.

Datos de **123**: R_f = 0.21 (10% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.01 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.03 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.60 (q, 6 H, J = 7.8 Hz, 3×CH₂ TES), 0.86 (t, 3 H, J = 7.1

Hz, CH₃ C₁₂H₂₅), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu-TBDMS), 0.94 (t, 9 H, *J* = 8.0 Hz, 3×CH₃ TES), 1.24 (s ancho, 22 H, 11×CH₂), 1.38 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ butenolida), 1.28-1.62 (m, 8 H, 4×CH₂), 1.72 (ddd, 1 H, *J* = 12.7, 8.5, 3.8 Hz, H-4), 1.99-2.18 (m, 5 H, H-4 + 2×CH₂ alílicos), 2.26 (t, 2 H, *J* = 7.7 Hz, CH₂ alílico), 3.47-3.57 (m, 2 H), 3.73 (dd, 1 H, *J* = 10.3, 5.2 Hz), 4.21 (td, 1 H, *J* = 8.5, 4.4 Hz), 4.96 (qd, 1 H, *J* = 8.3, 1.5 Hz), 5.36 (m, 2 H, alqueno), 6.96 (d, 1 H, *J* = 1.2 Hz, butenolida). **¹³C RMN (75 MHz) + DEPT** δ -5.1 (CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 5.3 (3 CH₂ TES), 7.0 (3 CH₃ TES), 14.1 (CH₃), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 19.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.8 (CH₂), 25.0 (CH₂), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 26.2 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.3 (CH₂), 27.4 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.6 (3 CH₂), 29.7 (2 CH₂), 29.9 (CH₂), 30.0 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.7 (CH₂), 38.0 (CH₂), 72.8 (CH), 74.0 (CH), 77.2 (CH), 80.1 (CH), 83.1 (CH), 128.5 (CH alqueno), 130.9 (CH alqueno), 134.1 (C butenolida), 148.9 (CH butenolida), 173.8 (CO). **IR** (película): 2928, 2872, 2854, 1762, 1463, 1372, 1317, 1259, 1115, 1079, 1018, 837, 773, 723 cm⁻¹. **EM** (ES): 758 [M+1+Na]⁺, 757 [M+Na]⁺ (100%), 736 [M+2]⁺, 735 [M+1]⁺.

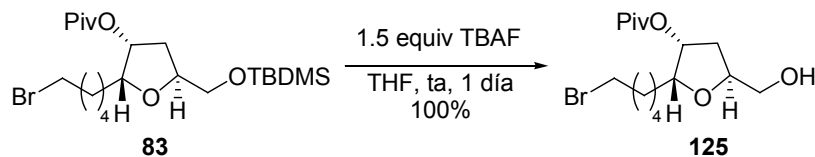
4.4.4.6. Reacción de desprotección de los silil éteres de **123** con Dowex.



A partir de **123** (18 mg, 0.024 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (0.24 mL) y de Dowex (24 mg, 1 g/mmol), siguiendo el procedimiento general (4 h) se llegó después de purificación mediante cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) a 10 mg (83%) de la mezcla *Z:E* (66:34) de **124** como sólido blanco.

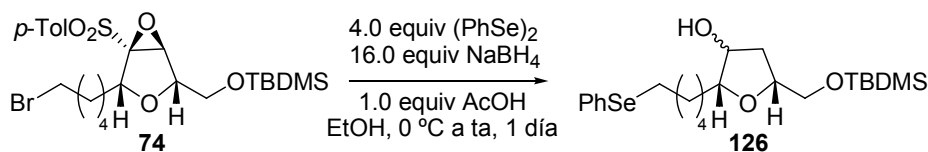
Datos parciales de **124**: *R_f* = 0.20 (50% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.86 (t, 3 H, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 1.23 (s ancho, 22H, 11×CH₂), 1.38 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃ butenolida), 1.26-1.63 (m, 8 H, 4×CH₂), 1.89 (dd, 1 H, *J* = 14.2, 3.1 Hz, H-4), 1.98-2.29 (m, 8 H, H-4 + 6 H alílicos + OH), 2.94 (s ancho, 1 H, OH), 3.56 (td, 1 H, *J* = 6.6, 2.2 Hz), 3.81 (t, 1 H, *J* = 5.1 Hz), 3.96-4.00 (m, 2 H), 4.94-5.02 (m, 1 H), 5.28-5.42 (m, 2 H), 6.96-6.98 (m, 1 H). **¹³C RMN (125 MHz)** δ 14.1 (CH₃), 19.2 (CH₃), 22.7 (CH₂), 24.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 26.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.4 (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.56 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.63 (CH₂), 29.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 33.3 (CH₂), 34.2 (CH₂), 71.2 (CH), 72.1 (CH), 77.5 (CH), 79.9 (CH), 83.7 (CH), 128.7, 130.7, 134.1, 149.1, 173.9 (CO). **IR** (KBr): 3369, 2919, 2851, 1751, 1470, 1077 cm⁻¹. **EM** (ES): 529 [M+Na]⁺.

4.4.5. Otros experimentos.

4.4.5.1. Síntesis de (-)-(2*R*,3*R*,5*S*)-2-(5'-Bromopentil)-5-(hidroximetil)-3-pivaloiloxi-tetrahidrofurano, **125**.

A partir del silil éter **83** (5 mg, 0.01 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.15 mL) y de TBAF (4.7 mg, 0.015 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 día) y después de purificación mediante cromatografía en columna (0-10% EtOAc-CH₂Cl₂) se obtuvieron 3.5 mg (100%) del alcohol **125** como aceite incoloro.

Datos parciales de **125**: R_f = 0.16 (15% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = -11.6 (c = 0.25). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.20 (s, 9 H, *t*-Bu Piv), 1.21-1.84 (m, 9 H, 4 CH₂ + OH), 1.93 (ddd, 1 H, J = 13.9, 6.3, 1.2 Hz, H-4), 2.05 (ddd, 1 H, J = 13.9, 9.4, 4.8 Hz, H-4), 3.483 (t, 2 H, J = 6.6 Hz, CH₂-Br), 3.484 (dd, 1 H, J = 11.3, 5.5 Hz, CH₂-OH), 3.69-3.74 (m, 1 H, CH₂-OH), 3.97 (ddd, 1 H, J = 9.4, 6.0, 3.4 Hz, H-2), 4.25 (ddt, 1 H, J = 9.4, 6.3, 3.1 Hz, H-5), 5.28 (td, 1 H, J = 4.6, 1.2 Hz, H-3). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 25.5 (CH₂), 26.9 (CH₂), 27.1 (3 CH₃ *t*-Bu Piv), 29.3 (CH₂), 32.4 (CH₂), 34.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 44.9 (CH₂), 64.5 (CH₂-OH), 74.9 (CH), 77.7 (CH), 81.5 (CH), 177.8 (CO). **IR** (película): 3442, 2934, 2870, 1728, 1480, 1462, 1397, 1284, 1159, 1104, 1035, 916 cm⁻¹.

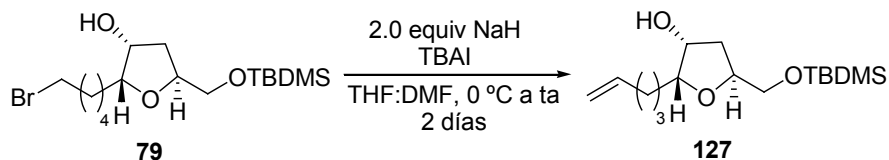
4.4.5.2. Apertura reductora del oxirano en **74** con (PhSe)₂/NaBH₄.

A una disolución fría (0 °C) de (PhSe)₂ (87 mg, 0.28 mmol, 4.0 equiv) en EtOH (1.4 mL) se burbujeó Argon durante 5 minutos y a continuación se adicionó poco a poco NaBH₄ (42 mg, 1.12 mmol, 16.0 equiv), observándose cambio de coloración de amarilla a blanca y desprendimiento de H₂. Se añadió gota a gota AcOH (4 μ L, 0.07 mmol, 1.0 equiv) y cuando cesó el desprendimiento de gases se añadió la disolución de **74** (35 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) en EtOH (0.25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la desaparición del producto de partida (CCF). La mezcla se hidrolizó con disolución saturada de NH₄Cl (5 mL/mmol), se agitó 30 minutos y se concentró a presión reducida. La mezcla de alcoholes resultante se filtró por gel de sílice eluyendo con EtOAc, se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (0-10% EtOAc-hexano) para dar 3 mg (9%) del minoritario de los isómeros de **126** y 5 mg del isómero mayoritario (16%).

Datos parciales del minoritario de la mezcla **126**: $R_f = 0.23$ (10% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.096 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.099 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.91 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.30-1.49 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 1.58-1.75 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 1.89 (dd, 1 H, $J = 13.8, 2.5$ Hz, H-4), 2.29 (ddd, 1 H, $J = 13.8, 10.4, 4.9$ Hz, H-4), 2.89 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-SePh}$), 3.48 (dd, 1 H, $J = 10.9, 1.7$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.57 (dt, 1 H, $J = 6.6, 2.2$ Hz, H-2), 3.81 (dd, 1 H, $J = 10.9, 2.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.91 (ddd, 1 H, $J = 11.1, 4.8, 2.3$ Hz, H-3), 4.14 (dd, 1 H, $J = 10.1, 2.3$ Hz, H-5), 7.19-7.26 (m, 3 H, Ph), 7.44-7.47 (m, 2 H, Ph).

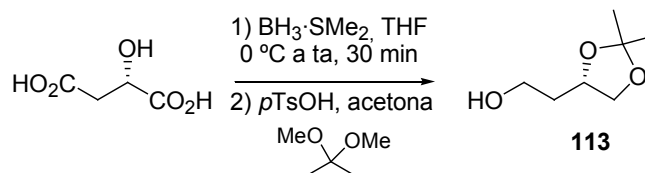
Datos parciales del mayoritario de la mezcla **126**: $R_f = 0.10$ (10% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.031 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.034 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.35-1.48 (m, 6 H, $3\times\text{CH}_2$), 1.64-1.76 (m, 2 H, CH_2), 1.81 (ddd, 1 H, $J = 13.0, 6.4, 3.2$ Hz, H-4), 1.98 (ddd, 1 H, $J = 13.0, 8.6, 6.3$ Hz, H-4), 2.88 (t, 2 H, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{-SePh}$), 3.61 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.66 (m, 1 H, H-2), 4.00 (dt, 1 H, $J = 6.6, 3.3$ Hz, H-3), 4.14 (tdd, 1 H, $J = 8.6, 6.4, 4.2$ Hz, H-5), 7.20-7.29 (m, 3 H, Ph), 7.44-7.47 (m, 2 H, Ph).

4.4.5.3. Intento de ciclación por desplazamiento de Br sobre **79**.



Sobre una suspensión fría (0 °C) de NaH (1.25 mg, 0.052 mmol, 2.0 equiv) en THF (1.2 mL) y DMF (0.24 mL), se adicionó una disolución del alcohol **79** (10 mg, 0.026 mmol, 1.0 equiv) en THF (0.12 mL). A continuación se añadió una punta de espátula de TBAI y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida. La mezcla se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (4 mL/mmol) y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (20% EtOAc-hexano) para dar el producto de eliminación **127** en lugar del de ciclación buscado.

Datos parciales de **127**: $R_f = 0.16$ (20% EtOAc-hexano). ^1H RMN (300 MHz) δ 0.131 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.132 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.40-1.78 (m, 9 H, $4\times\text{CH}_2 + \text{OH}$), 1.92-2.13 (m, 4 H, $2\times\text{CH}_2$), 3.58 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.66 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 3.77 (ddd, 1 H, $J = 8.6, 5.9, 2.5$ Hz, H-2), 4.18-4.27 (m, 2 H, H-3 + H-5), 4.90-5.04 (m, 2 H, CH_2 alqueno), 5.80 (ddt, 1 H, $J = 16.8, 10.1, 6.6$ Hz, CH alqueno). ^{13}C RMN (75 MHz) δ -5.4 (2 CH_3 TBDMS), 18.3 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 25.6 (CH_2), 25.9 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 28.5 (CH_2), 33.8 (CH_2), 37.2 (CH_2), 65.6 ($\text{CH}_2\text{-OTBDMS}$), 73.5 (CH), 77.2 (CH), 82.6 (CH), 114.7 (CH_2 alqueno), 138.6 (CH alqueno).

4.4.5.4. Síntesis de (4S)-2'-(2,2-Dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)etanol, **113**.²⁵¹

Sobre una disolución fría (0 °C) de $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (16.2 mL, 32.5 mmol, 2.0 M en THF, 3.25 equiv) y B(OMe)_3 (4.9 mL, 44.3 mmol, 4.43 equiv) en THF (12.5 mL), se añadió lentamente una disolución de ácido (S)-málico (1.34 g, 10.0 mmol). La mezcla se agitó mientras alcanzaba temperatura ambiente y se mantuvo en estas condiciones durante 2 días. Pasado ese tiempo se comprobó la desaparición del producto de partida (CCF) y se hidrolizó a 0 °C la reacción con MeOH (7.5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida y el crudo resultante se filtró por cromatografía en columna (5-10% MeOH- CH_2Cl_2). La mezcla se concentró a presión reducida y el aceite incoloro obtenido se disolvió en acetona (13.0 mL) y 2,2-dimetoxipropano (2.6 mL). Esta mezcla se enfrió a 0 °C y sobre ella se añadió ácido *p*-toluensulfónico (185 mg, 0.97 mmol, 0.1 mmol) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente hasta que desapareció el producto de partida (CCF). La mezcla se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO_3 (2 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3×5 mL/mmol), las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar el agente desecante y eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo un crudo que se purificó mediante filtración en columna cromatográfica (20% EtOAc-hexano) para dar 1.15 g (79%, 2 pasos) de **113** como aceite incoloro. Los datos de **113** coincidieron con los del producto descrito en la bibliografía.²⁵²

Datos de **113**: R_f = 0.12 (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.33 (s, 3 H, CH_3), 1.39 (s, 3 H, CH_3), 1.76-1.82 (m, 2 H, CH_2 -1'), 2.14 (s ancho, 1 H, OH), 3.56 (t, 1 H, J = 7.8 Hz, H-5), 3.77 (m, 2 H, CH_2 -2'), 4.05 (m, 1 H, H-5), 4.26 (m, 1 H, H-4).

4.4.5.5. Procedimiento general de bencilación de alcoholes en medio básico con haluros de bencilo.

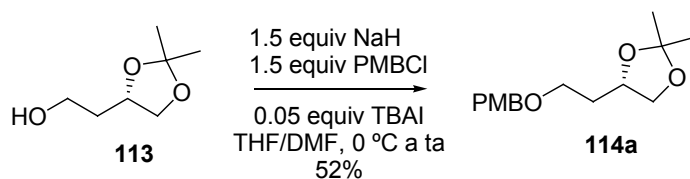
Sobre una disolución fría (0 °C) de NaH (1.5 equiv) en una mezcla 1:1 de THF:DMF (2 mL/mmol) se adicionó lentamente una disolución del alcohol. La mezcla se agitó durante 30 min, se adicionó gota a gota el correspondiente haluro (1.5 equiv) y a continuación TBAI (0.05 equiv). La mezcla se agitó mientras alcanzaba temperatura ambiente hasta que se comprobó la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con disolución saturada de NH_4Cl (5 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol), la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5

²⁵¹ Smith III, A. B.; Chen, S. S.-Y.; Nelson, F. C.; Reichert, J. M.; Salvatore, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10935-10946.

²⁵² Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4819-4822.

mL/mmol) y se secó sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante y concentrar a presión reducida se obtuvo un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna.

4.4.5.6. Síntesis de (4S)-[2'-(p-Metoxibenciloxi)etil]-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolano, **114a**.²⁵²



A partir de NaH (79 mg, 3.29 mmol, 1.5 equiv) en la mezcla 1:1 de THF:DMF (4.4 mL), del alcohol **113** (320 mg, 2.19 mmol, 1.0 equiv), de PMBCl (0.45 mL, 3.29 mmol, 1.5 equiv) y de TBAI (41 mg, 0.11 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 día) se obtuvieron tras purificación en columna (5-20% EtOAc-hexano) 304 mg (52%) de **114a**.

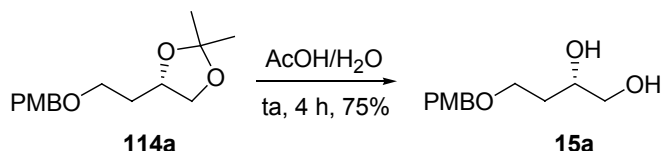
Cabe destacar que cuando la reacción se llevó a cabo a mayor escala (15.2 mmol de alcohol de partida) el rendimiento descendió hasta el 20%. Los datos de **114a** coincidieron con los del producto descrito en la bibliografía.

Datos de **114a**: R_f = 0.17 (2% Et₂O-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.33 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.80-1.89 (m, 2 H, CH₂-1'), 3.50-3.57 (m, 3 H, CH₂-2' + H-5), 3.78 (s, 3 H, CH₃ PMB), 4.03 (dd, 1 H, J = 8.0, 5.8 Hz, H-5), 4.18 (m, 1 H, H-4), 4.41 (s, 2 H, CH₂-OAr), 6.85 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar), 7.22 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar).

4.4.5.7. Procedimiento general de desprotección de acetónidos en medio ácido.

Una disolución a temperatura ambiente del correspondiente acetónido en una mezcla 4:1 AcOH:H₂O (3 mL/mmol) se agitó hasta que se comprobó la desaparición del producto de partida (CCF). La mezcla de reacción se vertió sobre una mezcla 1:1 de disolución saturada de NaHCO₃ y Et₂O (6.2 mL/mmol) y se agitó hasta que todo el ácido quedó neutralizado. Se separaron las fases, la acuosa se extrajo con EtOAc (3×5 mL/mmol) y la combinación de fases orgánicas se lavó con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol) y se secó sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante y concentrar a presión reducida se obtuvo un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna.

4.4.5.8. Síntesis de (2S)-4-(p-Metoxibenciloxi)-butano-1,2-diol, **115a**.²⁵²

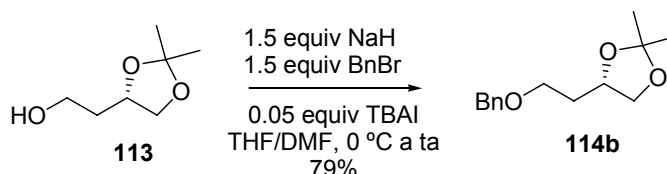


²⁵² Gaunt, M. J.; Jessiman, A. S.; Orsini, P.; Tanner, H. R.; Hook, D. F.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4819-4822.

A partir del acetónido **114a** (600 mg, 2.25 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla 4:1 AcOH:H₂O (6.75 mL), siguiendo el procedimiento general (4 h) se obtuvieron después de cromatografía en columna (30-50% EtOAc-CH₂Cl₂) 440 mg (75%) de **115a**. Los datos de **115a** coincidieron con los del producto descrito en la bibliografía.

Datos de **115a**: R_f = 0.20 (60% EtOAc-CH₂Cl₂). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.68-1.82 (m, 2 H, CH₂-3), 3.45-3.67 (m, 4 H, CH₂-1 + CH₂-4), 3.78 (s, 3 H, CH₃ PMB), 3.87 (m, 1 H, CH-2), 4.43 (s, 2 H, CH₂-OAr), 6.84 (d, 2 H, J = 8.5 Hz, Ar), 7.22 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, Ar).

4.4.5.9. Síntesis de (4S)-(2'-Benciloxietil)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolano, **114b**.²⁵³



A partir de NaH (99 mg, 4.11 mmol, 1.5 equiv) en la mezcla 1:1 de THF:DMF (5.4 mL), del alcohol **113** (400 mg, 2.74 mmol, 1.0 equiv), BnBr (0.49 mL, 4.11 mmol, 1.5 equiv) y de TBAI (51 mg, 0.14 mmol, 0.05 equiv), siguiendo el procedimiento general (1 h 30 min) se obtuvieron tras purificación en columna (5-20% EtOAc-hexano) 511 mg (79%) de **114b**. Los datos de **114b** coincidieron con los del producto descrito en la bibliografía.

Datos de **114b**: R_f = 0.35 (20% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.34 (s, 3 H, CH₃), 1.38 (s, 3 H, CH₃), 1.82-1.91 (m, 2 H, CH₂-1'), 3.54-3.59 (m, 3 H, CH₂-2' + H-5), 4.04 (dd, 1 H, J = 8.0, 5.8 Hz, H-5), 4.18 (m, 1 H, H-4), 4.41 (s, 2 H, CH₂-OBn), 7.28-7.33 (m, 5 H, Ph).

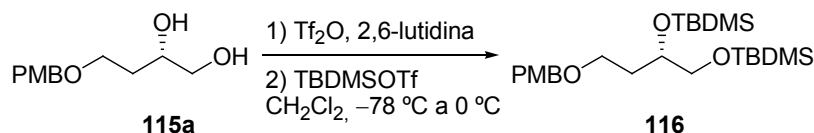
4.4.5.10. Síntesis de (2S)-4-(Benciloxi)-butano-1,2-diol, **115b**.²⁵³



A partir del acetónido **113** (506 mg, 2.14 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla 4:1 AcOH:H₂O (6.4 mL), siguiendo el procedimiento general (16 h) se obtuvieron después de cromatografía en columna (20-50% EtOAc-hexano) 350 mg (83%) de **115b**. Los datos de **115b** coincidieron con los del producto descrito en la bibliografía.

Datos parciales de **115b**: R_f = 0.12 (40% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.75 (m, 2 H, CH₂), 2.14 (t ancho, 1 H, J = 5.8 Hz, OH), 3.04 (d, 1 H, J = 3.3 Hz, OH), 3.60 (m, 4 H), 3.91 (m, 1 H), 4.52 (s, 2 H, CH₂-Ph), 7.32 (m, 5 H, Ph).

²⁵³ a) Martin, J. C.; Smee, D. F.; Verheyden, J. P. H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 755-759. b) Börner, A.; Ward, J.; Ruth, W.; Holz, J.; Kless, A.; Heller, D.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10419-10430.

4.4.5.11. Intento de formación de triflato y *terc*-butildimetilsilil éter sobre el diol **115a**.

Sobre una disolución del diol **115a** (89 mg, 0.393 mmol, 1.0 equiv) en CH_2Cl_2 anhidro (0.8 mL) se añadió 2,6-lutidina (0.13 mL, 1.18 mmol, 3.0 equiv) recientemente destilada sobre CaH_2 , y se enfrió a -78°C . A continuación se añadió gota a gota Tf_2O recientemente destilado sobre P_2O_5 (68 μL , 0.40 mmol, 1.03 equiv) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Pasado ese tiempo se añadió gota a gota TBDMSOTf (99 μL , 0.43 mmol, 1.10 equiv) recientemente destilado sobre CaH_2 . La mezcla se agitó mientras subía la temperatura a 0°C y se comprobó la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se vertió sobre disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL/mmol), se agitó durante 30 minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL/mmol), las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol) y se secaron sobre MgSO_4 . Después de filtrar el desecante y concentrar a presión reducida se obtuvo un crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (10-60% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener 57 mg (32%) del producto disililado **116** en lugar del producto buscado.

Datos parciales de **116**: $R_f = 0.35$ (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.017 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.021 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.04 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.85 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.65 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-1'}$), 1.88 (m, 1 H, $\text{CH}_2\text{-1'}$), 3.41 (dd, 1 H, $J = 10.0, 5.8\text{Hz}$), 3.48-3.56 (m, 3 H), 3.78 (s, 3 H, CH_3 PMB), 3.79 (m, 1 H), 4.40 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-OAr}$), 6.84 (d, 2 H, $J = 8.8\text{ Hz}$, Ar), 7.24 (d, 2 H, $J = 8.3\text{ Hz}$, Ar). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.39 (CH_3 TBDMS), -5.36 (CH_3 TBDMS), -4.9 (CH_3 TBDMS), -4.2 (CH_3 TBDMS), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 18.4 (C *t*-Bu TBDMS), 25.9 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 26.0 (3 CH_3 *t*-Bu TBDMS), 34.4 (CH_2), 55.2, 66.6, 67.7, 70.5, 72.5, 113.7 (2 CH Ar), 129.2 (2 CH Ar), 130.7, 159.1. IR (película): 2949, 2929, 2857, 1613, 1513, 1463, 1360, 1249, 1100, 1038, 834, 776 cm^{-1} . EM (ES): 477 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

APÉNDICE: APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE
AMINOCARBOHIDRATOS

5.1. INTRODUCCIÓN y ANTECEDENTES.

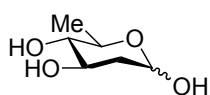
5.1.1. Introducción y objetivos.

Los carbohidratos pueden considerarse uno de los grupos más abundantes de productos naturales. De manera más general, la naturaleza usa los carbohidratos como esqueleto rígido estructural de moléculas como la celulosa o la quitina. Además, los carbohidratos juegan los importantes papeles de reserva energética y de receptores externos en la membrana celular en forma de glicoproteínas y glicolípidos. También los carbohidratos y estructuras que contienen carbohidratos intervienen en el mecanismo general de acción de muchas moléculas bioactivas.

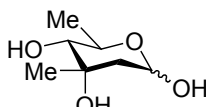
Los “deoxiazúcares”,²⁵⁹ se suelen encontrar bien como elementos estructurales individuales o más frecuentemente formando parte de funciones de oligosacárido dentro de glicoconjugados.²⁶⁰ Hace más de dos décadas *Kennedy y White*²⁶¹ realizaron una lista de más de 100 diferentes deoximonosacáridos naturales y derivados de monosacáridos que están presentes por ejemplo en lipopolisacáridos o antibióticos. Se han descubierto muchos más desde entonces como por ejemplo: D-rhodosina, L-amicetosa, L-aculosa, L-cinerulosa, L-angolosamina, etc.²⁶² En la esquema 5.1.1 se muestra una lista representativa de “deoxiazúcares”.

Esquema 5.1.1

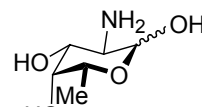
2,6-dideoxi-hexosas



D-olivosa

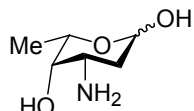


D-micarosa

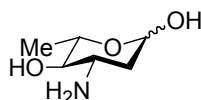


fucosamina

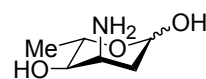
2,3,6-trideoxi-hexosas



L-daunosamina



L-acosamina



L-ristosamina

En muchos casos, productos naturales basados en glicoconjugados presentan actividad antibiótica y contra el cáncer. Algunos ejemplos de las familias más importantes de

²⁵⁹ a) Marzabadi, C. H.; Franck, R. W. *Tetrahedron* **2000**, 56, 8385-8417. b) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503-1531.

²⁶⁰ a) Johnson, D. A.; Liu, H.-W.; *Comp. Nat. Prod. Chem.* **1999**, 3, 311-365. b) Kirschning, A.; Bechthold, A.; Rohr, J. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 188, 1-84.

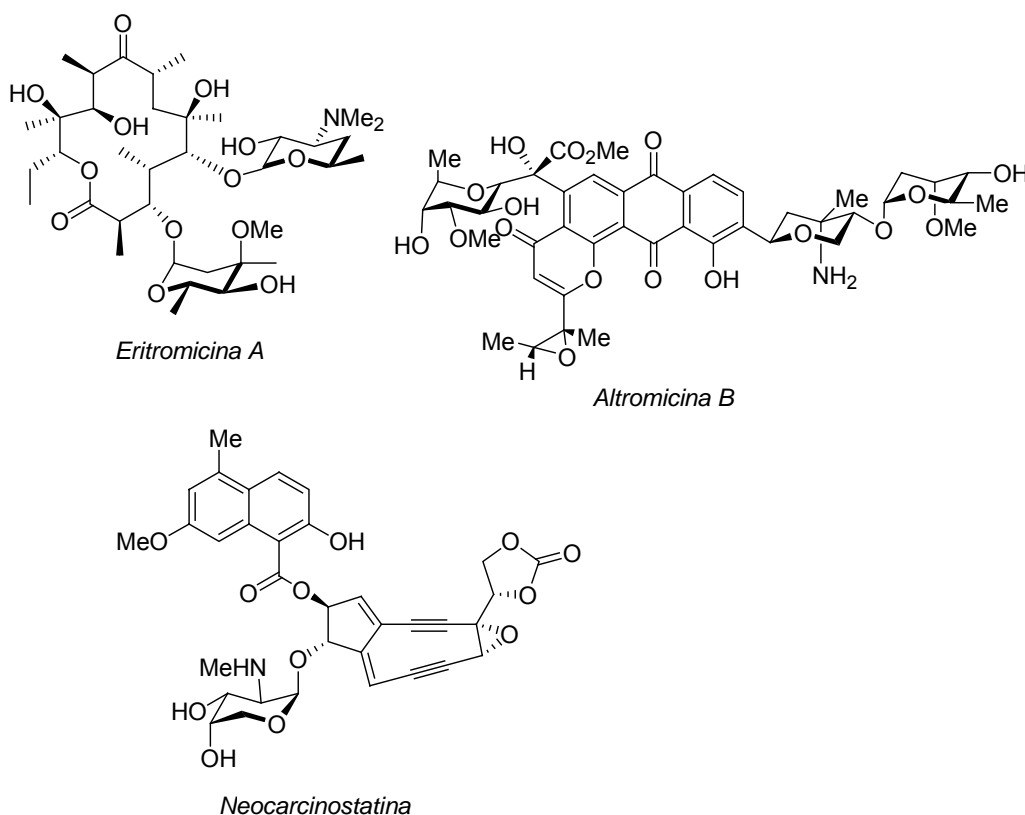
²⁶¹ Kennedy, J. F.; White, C. A. *Bioactive Carbohydrates in Chemistry, Biochemistry, and Biology*; Ellis Horwood Publishers: Chichester, 1983.

²⁶² Vertesy, L.; Fehlhauer, H.-W.; Schulz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1844-1846.

compuestos que presentan dicha actividad son: las antraciclinas, las anguciclinas, los antibióticos del ácido aureólico, las avermectinas, los endiños, policétidos como la *Eritromicina A*, pluramicinas como la *Altromicina B*, y glicopéptidos como la *Vancomicina*.

La cadena de deoxiazúcar puede anclarse al “aglicón” bien mediante O-glicosidación o bien mediante C-glicosidación como en el caso del glicoconjugado *Altromicina B* (ver esquema 5.1.2). Se conocen gran variedad de ejemplos de estructuras que participan como “aglicones” como por ejemplo: macrolactonas, esteroides y péptidos. Además se sabe que en la mayoría de glicoconjugados, la presencia de los “deoxiazúcares” es esencial para las propiedades farmacológicas y la bioactividad de la molécula en cuestión (como en la digitoxina).²⁶³ Sin embargo está demostrado que en otros muchos casos (*Altromicina B* por ejemplo) es la molécula unida al “deoxiazúcar” la responsable de las propiedades farmacológicas.

Esquema 5.1.2



Debido a su importancia para la industria farmacéutica, la preparación de “deoxiazúcares” se ha convertido en un importante campo dentro de la síntesis de productos naturales. Además, la mayoría de deoximonosacáridos no son abundantes en la naturaleza y su acceso es complicado a partir de fuentes naturales. Originalmente se comenzaron preparando a partir de carbohidratos como D-glucosa, D-manosa, L-fucosa y otros azúcares comunes. A pesar de que esta aproximación sintética todavía se utiliza y es útil para la síntesis de deoxiazúcares determinados, cada vez es más competitivo e importante el diseño de

²⁶³ Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, 99-110.

síntesis totales de estos compuestos.²⁶⁴ El número de carbohidratos disponibles y baratos como posibles productos de partida es restringido por lo que normalmente se requieren síntesis largas para eliminar selectivamente grupos hidroxilo, incorporar nuevos grupos funcionales o para pasar de la serie D- a la L- o *viceversa*. Estos inconvenientes pueden superarse mediante el uso de metodologías flexibles que permitan alto grado de estereoselección para llevar a cabo aproximaciones asimétricas de síntesis.²⁶⁵

Nos planteamos abordar la síntesis de un deoxi aminocarbohidrato como aplicación de las metodologías estudiadas en nuestro grupo de investigación que involucran al grupo sulfinilo como son epoxidación electrófila y dihidroxilación de hidroxi sulfinil dienos. En un principio trataríamos de llevar a cabo la síntesis de alguna 2,3,6-trideoxi-hexosa como la Daunosamina y/o isómeros (ver Figura 1). Debido a la imposibilidad de completar determinados pasos de la síntesis planteada originalmente, tuvimos que replantearnos el objetivo inicial y buscar la alternativa de obtener una 2,6-dideoxi-hexosa.

5.1.2. ANTECEDENTES.

5.1.2.1. Antecedentes sobre epoxidación electrófila de vinil y dienil sulfóxidos.

Algunos metales de transición como el Titanio, Vanadio o Molibdeno pueden utilizarse como catalizadores en procesos de oxidación de olefinas. Los sustratos más estudiados debido a su gran utilidad son los alcoholes alílicos que juegan tanto un papel activante como un papel director en las reacciones sobre la olefina. *Sharpless* realizó un amplio estudio de la epoxidación de alcoholes alílicos catalizada por metales.²⁶⁶

El catalizador de vanadio más utilizado en la epoxidación de alcoholes alílicos es el bis acetilacetato de Vanadilo, VO(acac)₂. El alcohol dirige la entrada del catalizador coordinado al hidroperóxido obteniéndose generalmente el hidroxi oxirano *anti* como producto mayoritario (Esquema 5.1.3) manteniéndose la configuración inicial del alqueno de partida.²⁶⁷

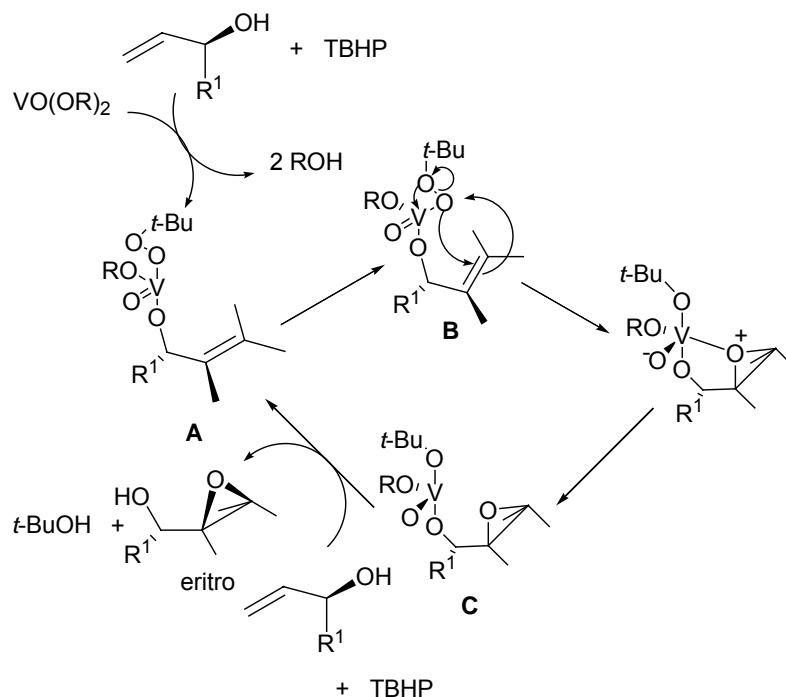
Esquema 5.1.3

²⁶⁴ McGarvey, G. J.; Kimura, M.; Oh, T.; Williams, J. M. *J. Carbohydr. Chem.* **1984**, 3, 125-188.

²⁶⁵ a) Ager, D. J.; East, M. B. *Tetrahedron* **1993**, 49, 5683-5765. b) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1195-1220.

²⁶⁶ a) ref. 99. Ver también: b) Mihelich, E. D.; Daniels, K.; Eickhoff, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 7690-7692.

²⁶⁷ Itoh, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 159-169.

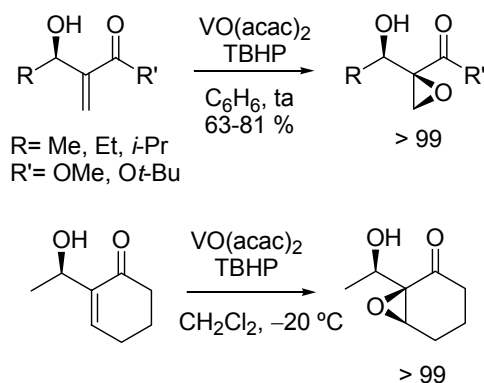


Inicialmente se coordinan al metal tanto el oxígeno del alcohol como el hidroperóxido, **A**. La geometría del complejo **B** que se forma, promueve un ataque electrófilo intramolecular del alqueno sobre un oxígeno del hidroperóxido. El hecho de que el ataque sea intramolecular explica probablemente las selectividades tan buenas que se obtienen en sustratos acíclicos. Finalmente, la entrada de una nueva molécula del alqueno de partida y otra de hidroperóxido (TBHP) sobre el intermedio **C**, promueven la salida del hidroxioxirano con formación de *t*-BuOH, regenerándose el catalizador.

Prácticamente todos los casos encontrados en la bibliografía son de olefinas activadas electrónicamente. El único caso descrito en la bibliografía en el que se observa la epoxidación en condiciones electrófilas de alquenos desactivados es debido a Markó,²⁶⁸ quien llevó a cabo la epoxidación de β -hidroxienonas cíclicas y acíclicas (Esquema 5.1.4) utilizando catalizadores de Titanio y Vanadio, obteniendo en todos los casos excelentes excesos diastereoméricos y rendimientos en la obtención de los epóxidos *anti*.

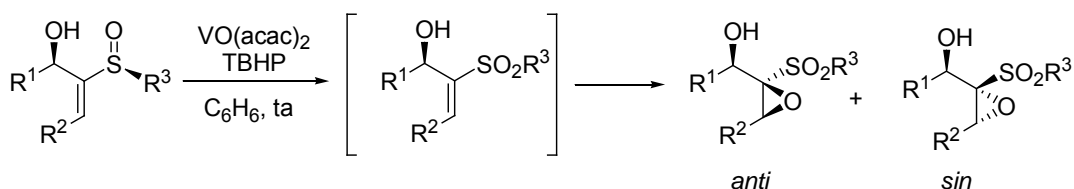
Esquema 5.1.4

²⁶⁸ Bailey, M.; Staton, I.; Ashton, P. R.; Markó, I. E.; Ollis, W. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 495-509.



En nuestro grupo de investigación, se ha llevado a cabo un estudio sobre la reacción de epoxidación electrófila de α -hidroxi vinil y dienil sulfóxidos,²⁴ debido a la importancia de los sulfinil y sulfonil oxiranos en síntesis orgánica. Algunos de los resultados más relevantes se muestran a continuación (Tabla 5.1).

Tabla 5.1. Epoxidación de vinil sulfóxidos con $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{TBHP}$.



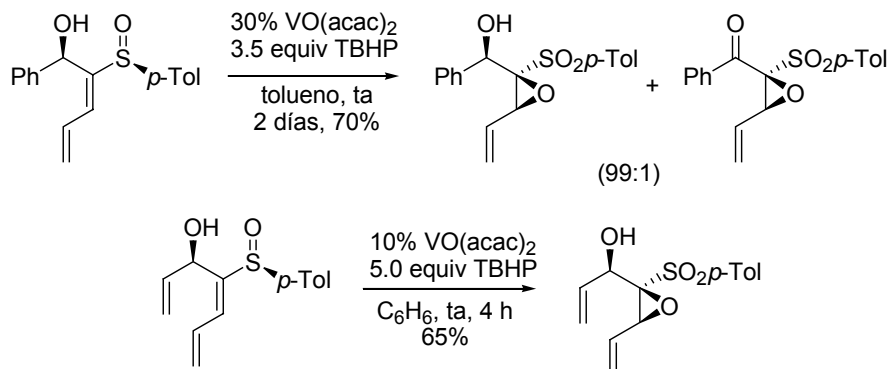
<u>Entrada</u>	<u>Sustrato</u>	<u>Condiciones</u>	<u>anti</u>	<u>sin</u>	<u>Rendimiento</u>
1	R ¹ = Et R ² = <i>n</i> -Bu R ³ = <i>p</i> -Tol	10% $\text{VO}(\text{acac})_2$ 2.5 equiv TBHP, 3 días	100	0	75%
2	R ¹ = $(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$ R ² = <i>n</i> -Bu R ³ = <i>t</i> -Bu	25% $\text{VO}(\text{acac})_2$ 8.5 equiv TBHP, 4 días	100	0	54%
3	R ¹ = Et R ² = Ph R ³ = <i>p</i> -Tol	15% $\text{VO}(\text{acac})_2$ 7.0 equiv TBHP, 3 días	0	100	60%

También se prepararon y estudiaron sustratos más complejos, que presentaban un dienil sulfóxido además de otro enlace alílico en posición γ a la sulfona, con intención de preparar productos altamente funcionalizados como posibles precursores de tetrahidrofuranos funcionalizados y precursores de carbohidratos. El esquema 5.1.5 muestra los ejemplos más significativos, así como los resultados obtenidos en la búsqueda de las mejores condiciones. Cabe destacar que la epoxidación se produce exclusivamente sobre el doble enlace más pobre

²⁴ a) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1247-1249. b) Fernández de la Pradilla, R.; Méndez, P.; Viso, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2871-2874. c) Fernández de la Pradilla, R.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Lorenzo, M.; Manzano, P.; Méndez, P.; Priego, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1569-1575.

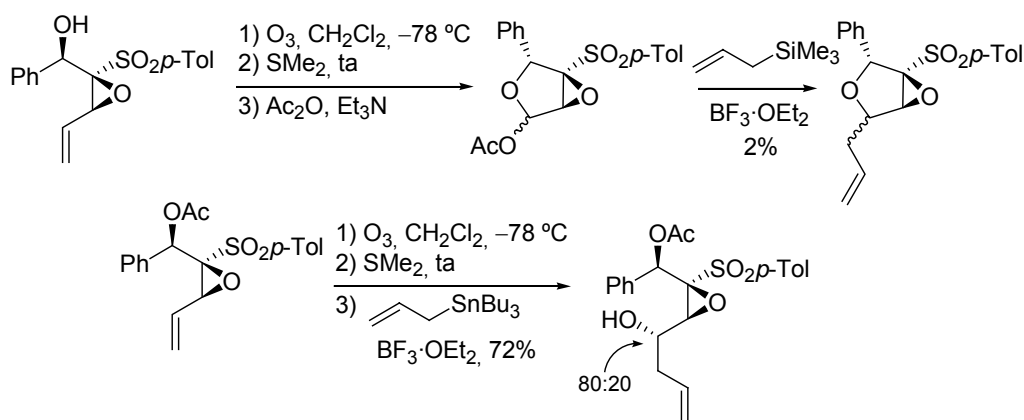
en electrones y que en el caso de tener un doble enlace adicional en posición γ al grupo sulfonilo, la epoxidación se puede controlar para obtener el monoepóxido de forma exclusiva.

Esquema 5.1.5



Sobre los sulfonil oxiranos preparados por este método se realizaron transformaciones con el fin de obtener derivados de carbohidratos²⁶⁹ y tetrahidrofuranos.²⁷⁰ La ozonólisis de los dobles enlaces terminales condujo con buenos rendimientos a los lactoles que se acetilaron después de intentar sin éxito condiciones de oxidación para obtener las correspondientes lactonas. Los intentos de alilación de estos sustratos en presencia de ácidos de Lewis no proporcionaron los resultados esperados y finalmente se llevó a cabo esta reacción sobre precursores no ciclados.

Esquema 5.1.6



5.1.2.2. Antecedentes sobre cis-dihidroxilación de sulfonil vinil oxiranos.

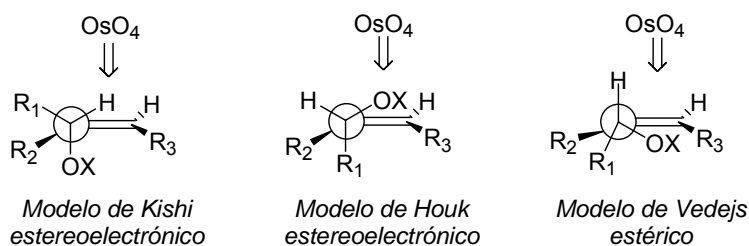
²⁶⁹ Para la síntesis de derivados de carbohidratos a partir de precursores acíclicos, ver: a) ref. 267a. b) Ager, D. J.; East, M. B. *Tetrahedron* **1992**, 48, 2803-2894.

²⁷⁰ Para la obtención de tetrahidrofuranos mediante adición de alilsilanos a lactoles, ver: a) Schmitt, A.; Reissig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3893-3901. b) Pilli, R. A.; Riatto, V. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 3675-3686.

En nuestro grupo de investigación, se fijó la atención en la *cis*-dihidroxilación de vinil oxiranos con tetróxido de Osmio como método útil para preparar *cis*-dioles con el fin de preparar precursores de carbohidratos (epoxi tetrasas y epoxi 2-deoxihexosas).

La estereodiferenciación en el ataque del OsO_4 a una olefina con sustituyentes alílicos oxigenados ha sido motivo de discusión. En 1983, Y. Kishi formuló una regla empírica para predecir el resultado estereoquímico de la reacción.²⁷¹ Propuso que el ataque del OsO_4 sobre el doble enlace de alcoholes alílicos o derivados tiene lugar de forma *anti* al enlace C-O para evitar repulsiones electrostáticas entre los oxígenos del reactivo y el alílico, de forma que el grupo más pequeño en el centro estereogénico se alinee paralelo al doble enlace. Por otro lado Houk²⁷² predice que el confórmero de mínima energía más favorecido sería aquel que dispusiese el grupo más voluminoso *anti* al OsO_4 colocándose el oxígeno alílico “dentro” del doble enlace por razones electrónicas.²⁷³ En el modelo propuesto por Vedejs el átomo de hidrógeno se alinea paralelo a la dirección de ataque del oxidante para minimizar las interacciones estéricas.²⁷⁴ Este último es el modelo más ampliamente aceptado en casos acíclicos y apoya la teoría que postula que la reacción está gobernada principalmente por efectos estéricos y de forma secundaria por efectos estereoelectrónicos.

Esquema 5.1.7



Roberts ha estudiado la epoxidación asimétrica de cetonas $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ insaturadas y el comportamiento de los vinil oxiranos resultantes frente a la dihidroxilación con OsO_4 (esquema 5.1.8).²⁷⁵ Se observó que el epóxido ejerce un control muy pobre sobre el doble enlace adyacente en la osmilación y que no se cumple la regla de Kishi puesto que el producto mayoritario es el resultante de la aproximación del OsO_4 por la misma cara en la que se encuentra el oxirano.

Esquema 5.1.8

²⁷¹ a) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3943-3946. b) Christ, W. J.; Cha, J. K.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3947-3950. c) Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron* **1984**, 40, 2247-2255.

²⁷² Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Jager, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3880-3882.

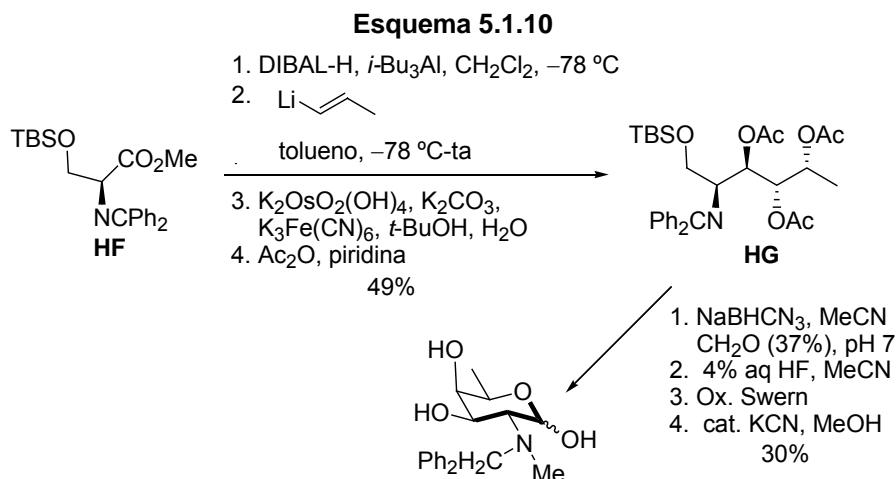
²⁷³ Haller, J.; Strassner, T.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8031-8034.

²⁷⁴ Vedejs, E.; Mc Clure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1094-1096.

²⁷⁵ Allen, J. V.; Bergeron, S.; Griffiths, M. J.; Mukherjee, S.; Roberts, S. M.; Williamson, N. M.; Wu, L. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3171-3179.

en la síntesis de “deoxiazúcares” a partir de los citados productos de partida cabe destacar: oxidaciones asimétricas, epoxidaciones, dihidroxilaciones y cicloadiciones ([2+2], [3+2], [4+2]).

Como ejemplo representativo, en la síntesis de la amino deoxi hexosa ópticamente pura D-(+)-*N*-metilfucosamina (esquema 5.1.10), que es el fragmento de aminoglicósido del antibiótico neocarzinostatin se utilizó una dihidroxilación de Sharpless. Partiendo de la base de Schiff **HF**, se llegó al intermedio triacetato **HG** con la configuración estereoquímica requerida mediante una alquilación-reducción controlada por quelación usando un (*E*)-vinillitio en presencia del sistema DIBAL-H/*i*-Bu₃Al, seguida de dihidroxilación y peracetilación. La manipulación de los grupos protectores, *N*-metilación, desililación, oxidación del alcohol primario y desacetilación final condujo al aminocarbohidrato objetivo.²⁸⁰



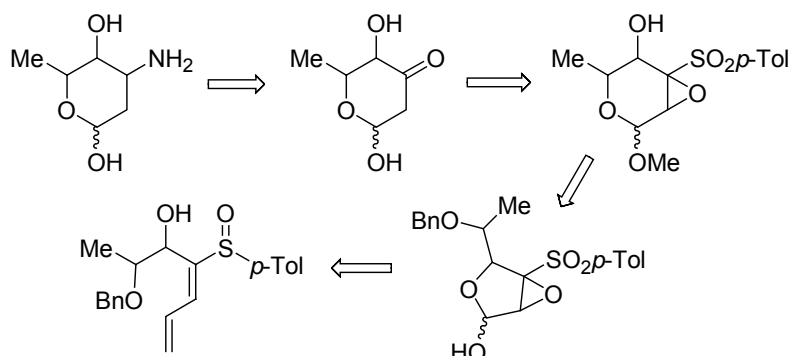
5.2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

²⁸⁰ Sames, D.; Polt, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4596-4601.

5.2.1. Primera aproximación a la síntesis de aminocarbohidratos.

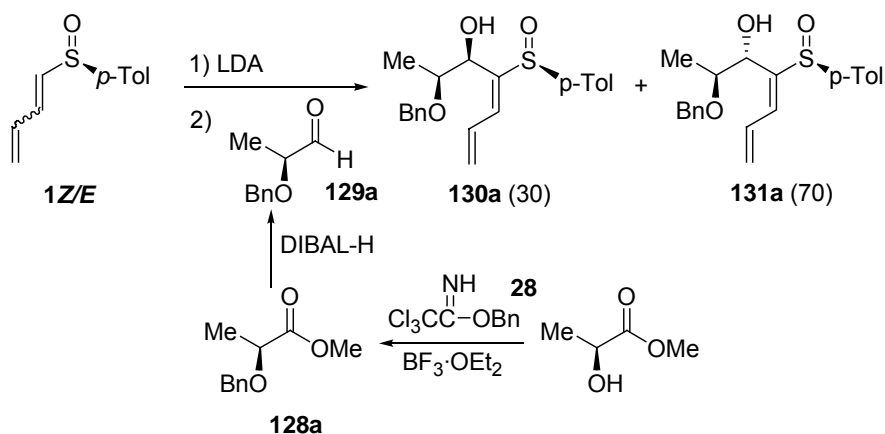
Se planteó en un principio la síntesis de una 2,3,6-trideoxi-aminohexosa del tipo Daunosamina, Acosamina o Ristosamina siguiendo el esquema retrosintético del esquema 5.2.1, como aplicación de la metodología estudiada en nuestro grupo de investigación de epoxidación electrófila de hidroxi dienil sulfóxidos.

Esquema 5.2.1



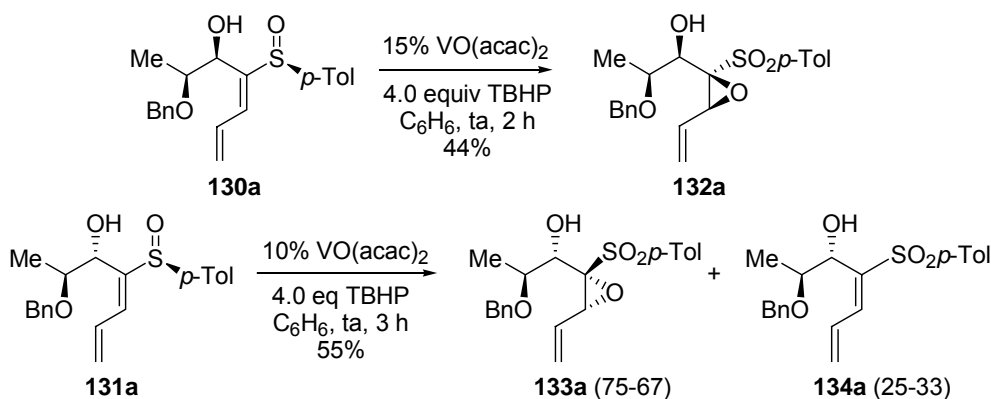
Mediante litiación y condensación de **1Z/E** (Esquema 5.2.2) con el α-benciloxialdehído **129a** se llega a una mezcla (30:70) de los correspondientes diastereómeros **130a** y **131a**.

Esquema 5.2.2.



A continuación se ensayó la epoxidación electrófila catalizada por $\text{VO}(\text{acac})_2$ de los dos dienil sulfóxidos **130a** y **131a** por separado (Esquema 5.2.3). Los resultados de la epoxidación fueron los esperados (epóxidos **132a** y **133a**) según los antecedentes del grupo y los oxiranos se formaron únicamente en el doble enlace más pobre en electrones y de forma totalmente estereoselectiva hacia la formación del isómero *anti*.

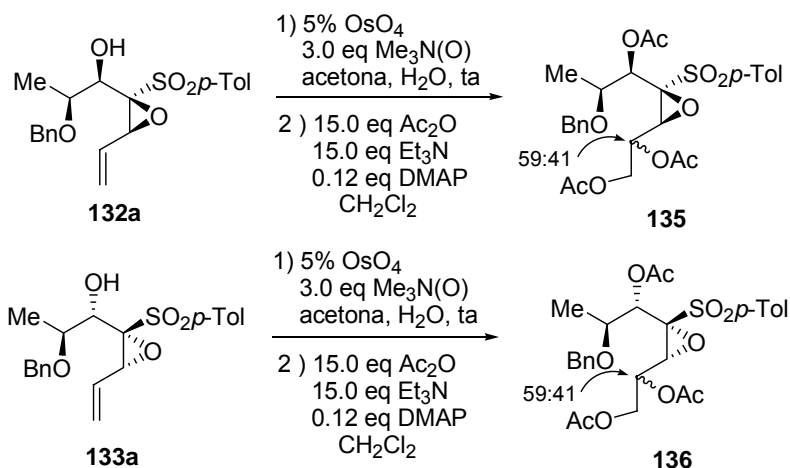
Esquema 5.2.3



La epoxidación electrófila sobre el dienil sulfóxido mayoritario **131a** no se completó y se obtuvieron mezclas inseparables de **133a** y de la dienil sulfona **134a** (producto de oxidación inmediata del sulfinil dieno en las condiciones de reacción). Las cantidades de la sulfona variaron entre el 25 y 33% en relación al monoepóxido. Se intentó prolongar el tiempo de reacción y aumentar la cantidad de reactivos, pero los rendimientos descendieron debido a que la exposición prolongada de los vinil oxiranos a las condiciones de reacción conducía a su descomposición.

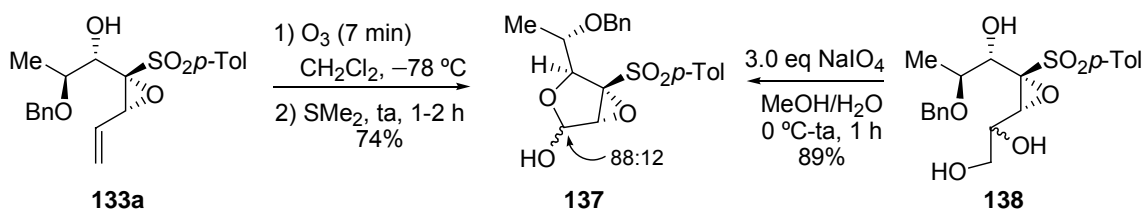
Una vez sintetizados los vinil oxiranos **132a** y **133a** decidimos ensayar con ellos la dihidroxilación con OsO₄ con el fin de completar el estudio llevado a cabo en nuestro grupo. Se pudo comprobar que en ninguno de los casos la reacción fue selectiva y se obtuvieron mezclas de los correspondientes trioles que fueron acetilados (Esquema 5.2.4). Parece ser clave para esta pérdida de selectividad en la reacción de dihidroxilación la introducción de otro centro estereogénico oxigenado relativamente voluminoso.

Esquema 5.2.4



Para continuar con el esquema de síntesis, sometimos al vinil oxirano **133a** (que proviene del hidroxi dienil sulfóxido mayoritario) a condiciones de ozonólisis (Esquema 5.2.5) con el fin de obtener el lactol **137**, como intermedio clave al ser un precursor funcionalizado de carbohidratos. También pudimos acceder al lactol **137** a partir del triol **138** mediante ruptura oxidante del 1,2-diol con NaIO₄.

Esquema 5.2.5



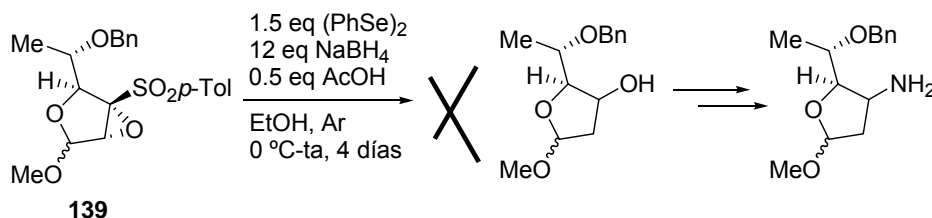
A continuación abordamos la protección del grupo hidroxilo “anomérico” del lactol **137** mediante O-glicosidación. Intentamos en primer lugar la formación del metil glicósido en presencia de ácido *p*-toluensulfónico en metanol, pero la reacción no tuvo lugar recuperándose el producto de partida inalterado. Decidimos probar otras condiciones que consisten en el tratamiento del lactol con ortoformiato de metilo (Esquema 5.2.6) en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ para así obtener el metilglicósido **139** con buen rendimiento.²⁸¹

Esquema 5.2.6



En este punto se ensayó la metodología de apertura de sulfonil oxiranos presentes en tetrahidrofuranos estudiada en nuestro grupo, con $(\text{PhSe})_2$ en presencia de exceso de NaBH_4 .¹⁶⁸ Esta reacción conduciría a la mezcla de alcoholes (Esquema 5.2.7) posteriormente oxidaríamos a la correspondiente cetona que se sometería a condiciones de aminación reductora para introducir la función nitrogenada presente en las moléculas objetivo. Sin embargo, la reacción de apertura del sulfonil oxirano no tuvo lugar y después de 4 días se recuperó el producto de partida.

Esquema 5.2.7



Se planteó entonces la hidrogenolisis del lactol **137** con expansión del ciclo para obtener otro posible sustrato sobre el que intentar la apertura del sulfonil oxirano en las condiciones mencionadas. En presencia de Pd/C la hidrogenación a presión atmosférica tanto en metanol como en THF no funcionó. Tampoco funcionó la hidrogenación en condiciones de transferencia catalítica de hidrógeno con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ y ciclohexeno en etanol a reflujo.²⁸²

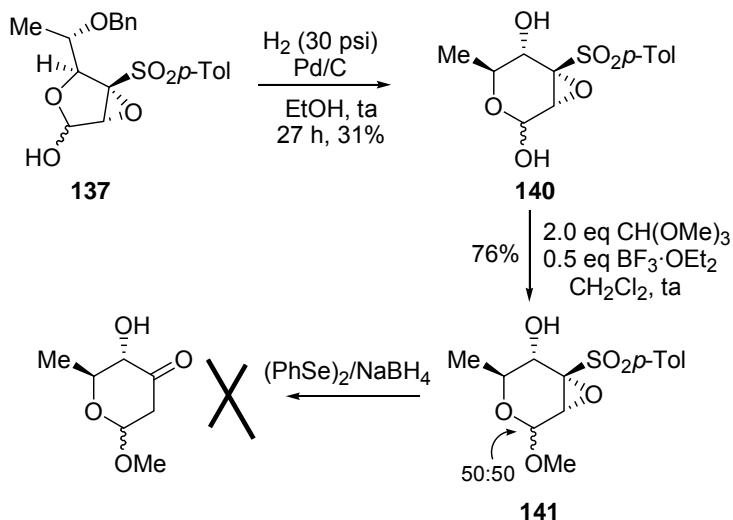
²⁸¹ Hodgson, R.; Majid, T.; Nelson, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 1444-1454.

¹⁶⁸ Fernández de la Pradilla, R.; Alhambra, C.; Castellanos, A.; Fernández, J.; Manzano, P.; Montero, C.; Ureña, M.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10693-10700.

²⁸² Hanessian, S.; Liak, T. J.; Vanasse, B. *Synthesis* **1981**, 396-397.

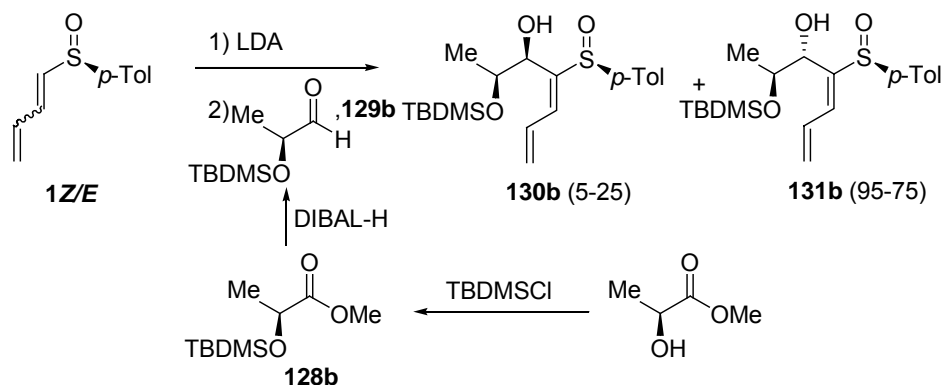
Solamente cuando se llevó a cabo la reacción en un hidrogenador (Esquema 5.2.8) bajo presión de H₂ (30 psi), en EtOH y con Pd/C durante 27 h, conseguimos llegar al producto deseado **140** aunque con bajo rendimiento (31%). Este producto se sometió a las condiciones de glicosidación para obtener con buen rendimiento **141** como mezcla 50:50 de anómeros. Sin embargo el intento de apertura reductora del sulfonil oxirano sobre **141** resultó infructuoso.

Esquema 5.2.8



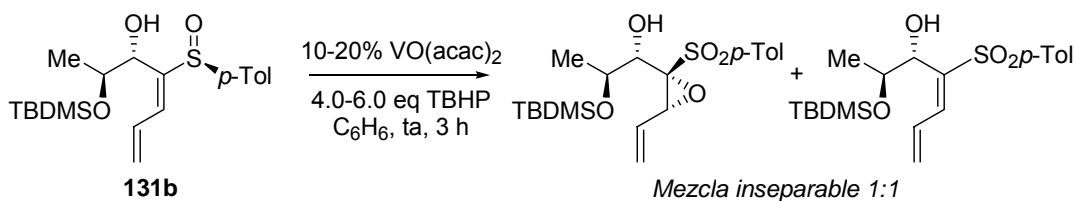
Debido a los bajos rendimientos de la reacción de hidrogenación se decidió cambiar el grupo protector bencilo por un *tert*-butildimetilsililoxi que *a priori* sería más sencillo de eliminar cuando fuera necesario. Por tanto se plantearon los mismos pasos de síntesis pero esta vez transformando el (–)-lactato de metilo en el silil éter **128b**. De esta forma se llegó a los alcoholes diastereoméricos **130b** y **131b** por condensación del aldehído **129b** con el sulfinil dieno **1Z/E** (Esquema 5.2.9). En este caso, hay que destacar que hubo alguna ocasión en la que la reacción fue altamente diastereoselectiva (5:95). Este hecho pudo deberse a un mayor control de las condiciones de reacción (control de la temperatura fundamentalmente). También en este caso, y a diferencia de reacciones análogas presentadas en esta memoria en las que la selectividad de la condensación es menor, es importante el hecho de que el aldehído también posea un centro estereogénico con un fuerte impedimento estérico (dada la presencia del grupo TBDMS). Así, puede producirse una doble estereoselección “*matched*” que culmina con la formación mayoritaria de uno de los posibles diastereómeros (**131b** en este caso).

Esquema 5.2.9



Sin embargo todos los intentos que se llevaron a cabo de epoxidación electrófila sobre el sustrato **131b** (alcohol mayoritario) con TBHP y VO(acac)₂ condujeron a mezclas 1:1 inseparables del vinil oxirano correspondiente y del producto de oxidación de **131b** a la correspondiente sulfona.

Esquema 5.2.10

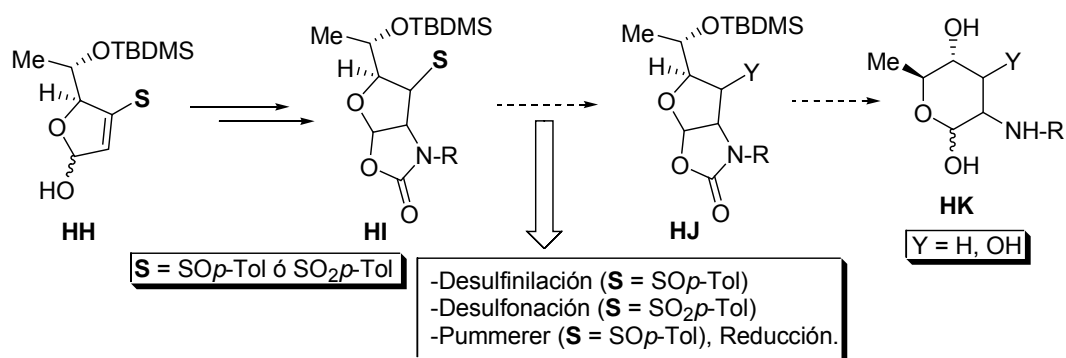


Dado que este primer paso de la secuencia no funcionó como se esperaba, decidimos aprovechar los sustratos de partida ya sintetizados para buscar otro objetivo explorando así otras reacciones de interés para nuestro grupo.

5.2.2. Segunda aproximación a la síntesis de aminocarbohidratos.

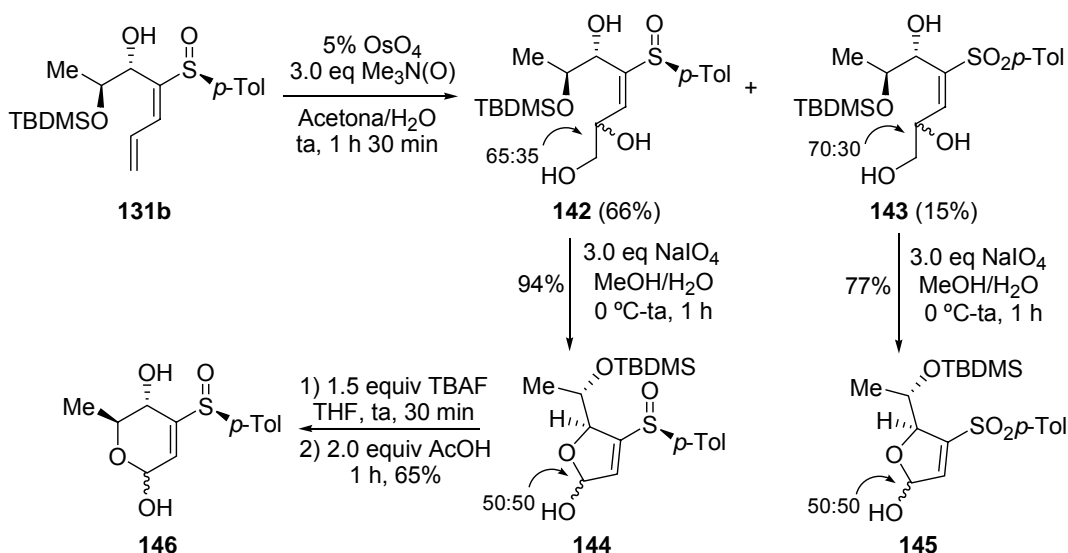
Planteamos la síntesis de los lactoles de tipo **HH** a partir del hidroxi sulfinil dieno ya sintetizado **131b**, para aprovechar la funcionalidad de vinil sulfóxido ó vinil sulfona de forma que pudiéramos introducir el grupo nitrogenado del producto final mediante reacción de Michael (Esquema 5.2.11). En dos pasos de síntesis llegaríamos a las estructuras bicíclicas **HI**. El siguiente reto consistía en eliminar o transformar las funcionalidades sulfóxido o sulfona en cada caso para obtener estructuras del tipo **HJ** como precursoras inmediatas de los amino carbohidratos deseados **HK**.

Esquema 5.2.11



En el esquema 5.2.12 se muestra la síntesis del lactol **144** en dos pasos a partir del hidroxi dieno **131b** mediante la metodología antes expuesta de dihidroxilación con OsO_4 (**142**) y ruptura oxidante del 1,2-diol con NaIO_4 (**144**). En la reacción de dihidroxilación siempre se obtiene cierta cantidad del producto de sobreoxidación de sulfóxido a sulfona **143**, que decidimos también transformar en el correspondiente lactol **145**. Adicionalmente, sobre el lactol **144** ensayamos la desililación y expansión del ciclo para obtener **146**. Sobre este producto de expansión se ensayaron sin éxito condiciones de protección de los hidroxilos y también de epoxidación.

Esquema 5.2.12



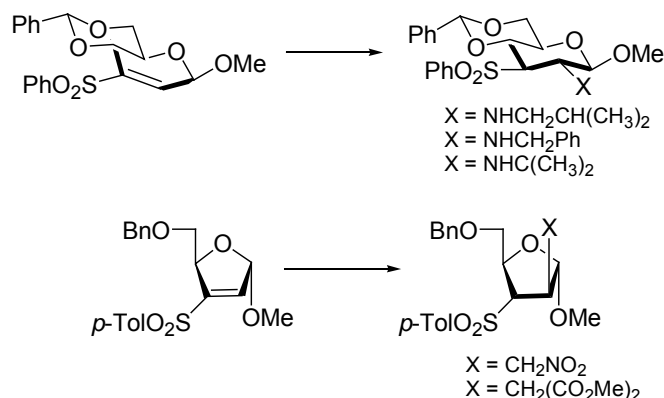
A continuación nos planteamos la formación de carbamatos²⁸³ a partir de los lactoles **144** y **145** para a continuación realizar las correspondientes adiciones Michael intramoleculares y de esta forma introducir la función nitrogenada. La variante intermolecular de esta reacción sobre vinil sulfonas ha sido ampliamente estudiada por el grupo de *Pathak* para la síntesis de derivados de carbohidratos.²⁸⁴ En el esquema 5.2.13 se muestran algunos ejemplos de las

²⁸³ Para la aplicación similar de carbamatos en síntesis de aminocarbohidratos, ver: Roush, W. R.; Follows, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4935-4938.

²⁸⁴ a) Ravindran, B.; Sakthivel, K.; Suresh, C. G.; Pathak, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2637-2641. b) Ravindran, B.; Deshpande, S. G.; Pathak, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1093-1098. c) Sanki, A. K.; Pathak, T. *Synlett* **2002**, 1241-1244. d) Suresh, C. G.; Ravindran, B.; Pathak, T. Rao, K. N.; Shashidharaprasad, J.;

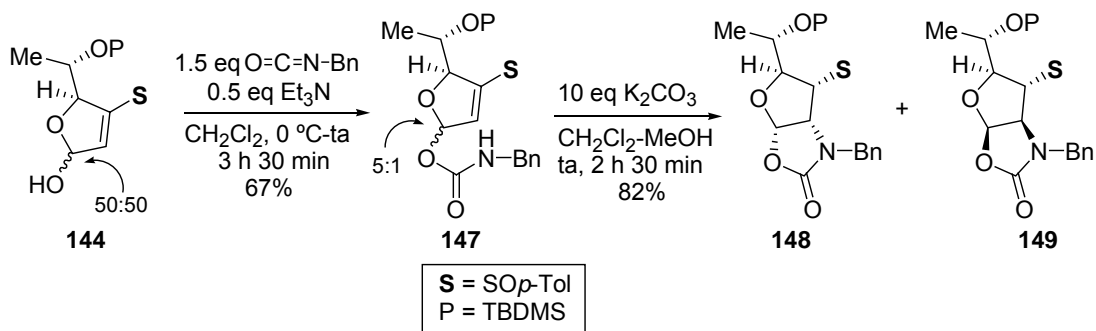
aplicaciones llevadas a cabo por este grupo sobre derivados de furanosa (adición de nucleófilos carbonados) o piranosa (adición de aminas).

Esquema 5.2.13

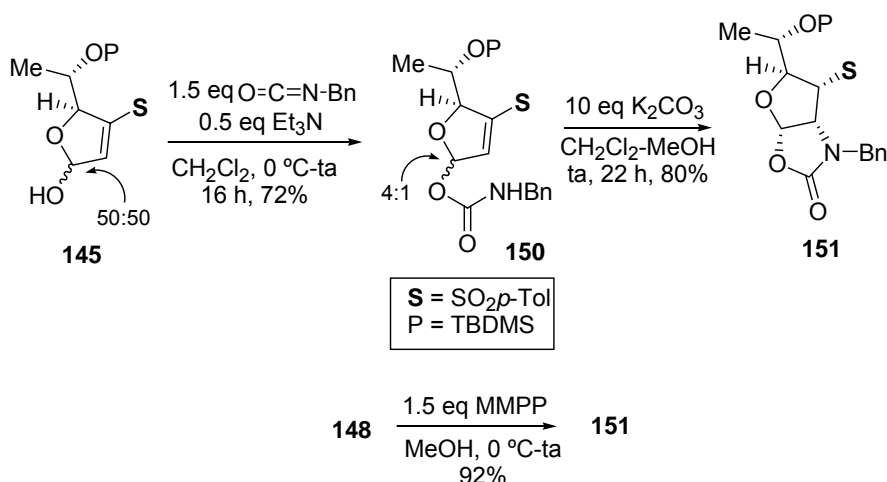


La formación de los carbamatos se realizó por tratamiento de los lactoles con isocianato de bencilo en presencia de Et_3N . Se obtuvieron mezclas 5:1 para el caso del sulfoxido **144** y 4:1 para el caso de la sulfona **145**. Los carbamatos formados **147** y **150** resultaron ser inestables y pudo observarse su descomposición en gel de sílice durante su purificación. Cuando partimos del lactol **145**, pudimos aislar el carbamato mayoritario **150** sobre el que continuamos realizando transformaciones. Debido a la inestabilidad observada en los carbamatos, se sometieron con la mayor rapidez posible a las condiciones básicas (K_2CO_3) requeridas para la adición Michael intramolecular. Esta reacción condujo a la mezcla de sulfinil tetrahydrofuro-oxazolonas **148** y **149** cuando partimos de la mezcla de carbamatos **147**. Cuando partimos del sulfonyl carbamato mayoritario **150** obtuvimos la tetrahydrofuro-oxazolona **151**.

Esquema 5.2.14



Lokhanath, N. K. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 1507-1512. e) Sanki, A. K.; Suresh, C. G.; Falgune, U. D.; Pathak, T. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1285-1288. La adición de aminas sobre sulfonyl dihidrofuranos para la obtención de amino tetrahydrofuranos ha sido recientemente estudiada en nuestro grupo: f) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Viso, A.; Fernández, J.; Gómez, A. *Heterocycles* **2006**, 68, 1429-1442.



La adición Michael intramolecular se produjo de forma *sin* tal y como cabía esperar.²⁸⁵ Las estructuras **148** y **149** se asignaron mediante experimentos NOE. La estructura **151** se asignó por correlación con la estructura **148** mediante oxidación del grupo sulfinilo con MMPP.

Tal y como se planteó en el esquema lo primero que quisimos realizar fue la eliminación del grupo sulfinilo en las estructuras **148** y **149**, y grupo sulfonilo en la estructura **151**. Para la desulfonilación probamos sin éxito las condiciones siguientes: *n*-BuLi en THF a -78°C , MeLi/*t*-BuLi en Et_2O a -78°C , y también Ni-Raney en EtOH. Para la desulfonación probamos también sin éxito Mg en MeOH a temperatura ambiente.²⁸⁶

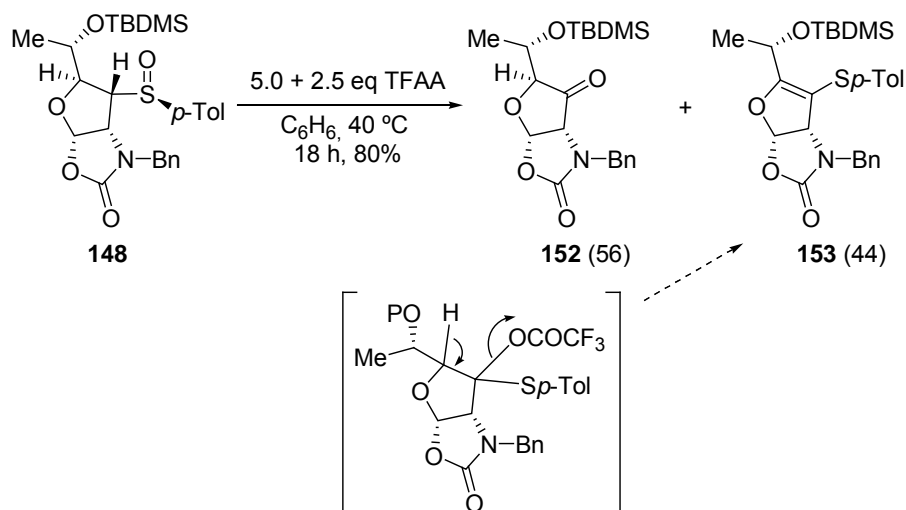
Por otro lado ensayamos la reacción de Pummerer²⁸⁷ sobre el sustrato **148** (Esquema 5.2.15). Realizamos la reacción de Pummerer con anhídrido trifluoroacético, y encontramos que el mejor disolvente era el benceno, después de probar diclorometano y acetonitrilo. También pudimos comprobar que era necesario calentar moderadamente (en torno a 40°C) para que la reacción se completara. Obtuvimos en todos los casos directamente la cetona y no el intermedio sulfuro-trifluoroacetato como suele ser habitual. La cetona **152** se obtuvo en todos los casos como mezcla inseparable con un producto secundario que resultó ser el vinil sulfuro **153** formado por eliminación del H en posición α en el citado intermedio sulfuro-trifluoroacetato.

Esquema 5.2.15

²⁸⁵ Hirama, M.; Hioki, H.; Itô, S.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3121-3124.

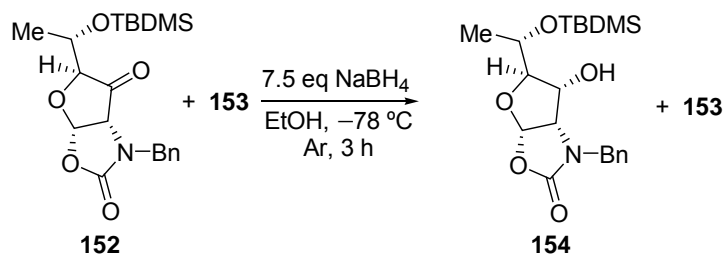
²⁸⁶ Para una revisión de métodos de desulfonación, ver: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547-10658.

²⁸⁷ a) Pummerer, R. *Chem. Ber.* **1909**, 42, 2279-2282. b) Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6441-6444. c) Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6973-6976. d) Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, 49, 11263-11304. e) DeLucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. En *Organic Reactions*, ed. Paquette, L. A. New York, 1991, vol. 40, pp 157-407. Para un ejemplo de Pummerer en síntesis de aminocarbohidratos, ver: f) Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R.; Glusker, J. P.; Smart, C. J.; Carrell, H. L. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 50-57. Véase también: g) Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5003-5034.



Puesto que no conseguimos encontrar las condiciones adecuadas para que la reacción de Pummerer nos proporcionara exclusivamente la cetona, y teniendo en cuenta que los dos productos (**152** y **153**) en ningún caso pudieron separarse tuvimos que utilizar dicha mezcla en el siguiente paso de la síntesis. Así pues, sometimos a la mezcla de cetona y vinil sulfuro a condiciones reductoras con NaBH_4 (Esquema 5.2.16) a baja temperatura en EtOH. De esta forma pudimos obtener el alcohol **154** selectivamente y aislar puro el vinil sulfuro **153** para su determinación estructural. Como se deduce de la estructura de **154**, la entrada del hidruro se produce por la cara convexa del bicyclo que es mucho más accesible.

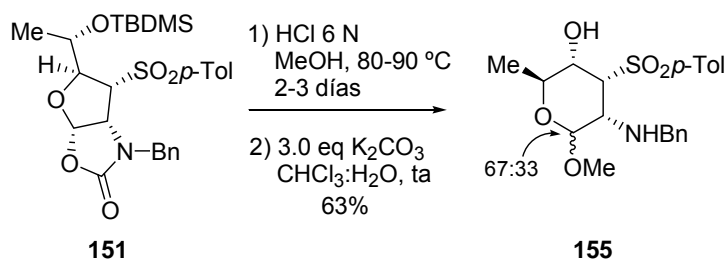
Esquema 5.2.16



Debido a que en este punto contábamos solamente con unos pocos miligramos del producto **154** decidimos ensayar el último paso (Esquema 5.2.17) de la síntesis con la sulfona **151**. En un principio intentamos la ruptura de la oxazolidinona en el sustrato **151** usando condiciones básicas estándar con disolución de NaOH 2 N con ligera calefacción (EtOH, 40 °C), pero estas condiciones condujeron a una mezcla compleja de compuestos. Finalmente la ruptura de la oxazolidinona,²⁸⁸ desililación y expansión del ciclo para formar el metil glicósido **155** se llevó a cabo en un solo paso por tratamiento con HCl 6 N a 90 °C y posterior neutralización

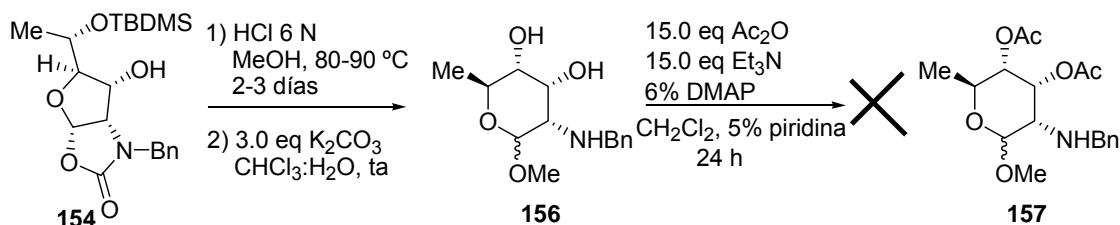
Esquema 5.2.17

²⁸⁸ Hirama, M.; Hioki, H.; Itô, S.; Kabuto, C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3125-3127.



Tras este satisfactorio resultado, probamos las mismas condiciones en el sustrato **154** con el fin de llegar al metil glicósido del deoxi-aminocarbohidrato buscado **156**. Sin embargo, después del tratamiento con HCl 6 N y posterior neutralización con K_2CO_3 se aisló una mezcla compleja en la que se “intuía” (1H RMN) el producto deseado. Para facilitar el aislamiento del producto disminuyendo su polaridad, decidimos acetilar la mezcla obtenida (Esquema 5.2.18). Desgraciadamente, el producto esperado **157** no pudo aislarse. En este momento y debido a las dificultades encontradas se decidió abandonar este tema para comenzar a desarrollar el resto del trabajo recogido en la presente memoria.

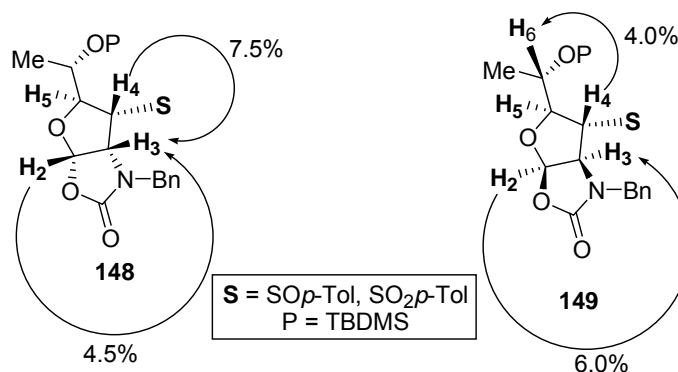
Esquema 5.2.18

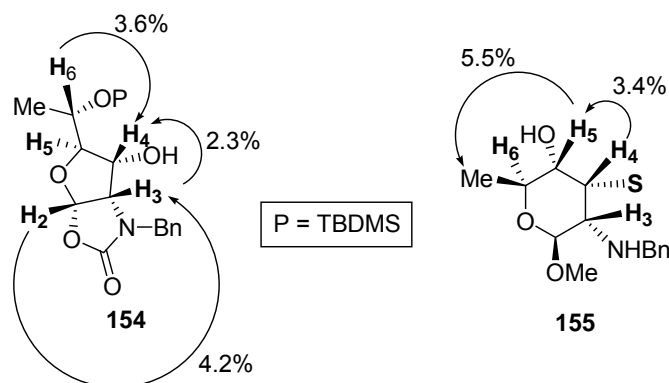


5.2.3. Asignación estructural.

Las estructuras de los compuestos que aparecen en esta memoria se establecieron fundamentalmente en base a los datos de 1H y ^{13}C RMN. En este apartado se muestran las asignaciones estructurales de los compuestos finales en base a experimentos NOE mono y bidimensionales. En el esquema 5.2.19 se muestran los datos más relevantes de estos experimentos.

Esquema 5.2.19





Estructura	H, δ	J (Hz)
148	H-2, 5.90 (d)	6.4 Hz
	H-3, 4.32 (dd)	6.4, 1.9 Hz
	H-4, 3.05 (dd)	8.9, 1.9 Hz
149	H-2, 5.23 (d)	6.1 Hz
	H-3, 4.32 (d)	6.1 Hz
	H-4, 3.71 (s)	-----
154	H-2, 5.75 (d)	5.9 Hz
	H-3, 3.97 (t)	5.9 Hz
	H-4, 4.08 (ddd)	10.9, 6.1, 2.9 Hz
155	Me, 1.23 (d)	7.3 Hz
	H-4, 3.94 (s)	-----
	H-5, 3.53 (t)	2.5 Hz

5.3. CONCLUSIONES.

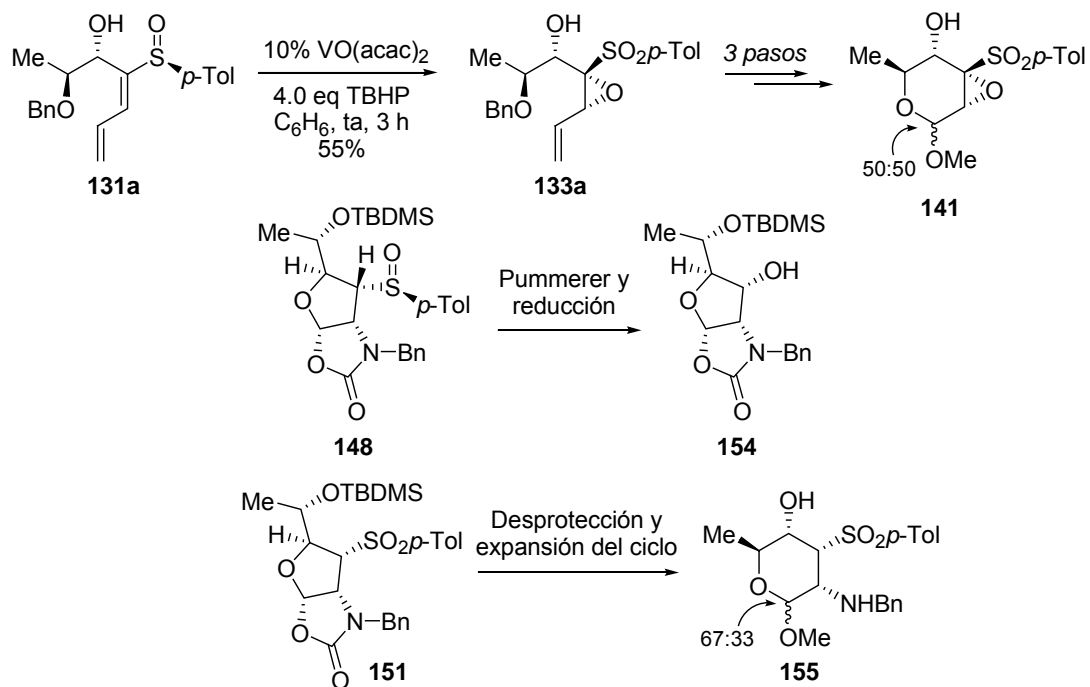
El trabajo recogido en este Apéndice se planteó originalmente como aplicación de la metodología de epoxidación electrófila de α -hidroxi sulfonil dienos catalizada por VO(acac)₂. Se planteó la síntesis de un aminocarbohidrato siguiendo un esquema sencillo de síntesis. A pesar de usar reacciones conocidas y estudiadas en nuestro grupo, los resultados no fueron los esperados y ese esquema tuvo que abandonarse finalmente. Por esta razón, se planteó una nueva ruta que abría la posibilidad de estudiar nuevas reacciones así como de preparar intermedios sintéticos de utilidad para el grupo.

Dentro de la primera aproximación a la síntesis de aminocarbohidratos, se han realizado dos nuevos ejemplos de epoxidación electrófila catalizada por VO(acac)₂ y se ha estudiado el comportamiento de los vinil oxiranos generados frente a la dihidroxilación con OsO₄. Se han podido sintetizar precursores avanzados de carbohidratos a partir de los trioles generados en esta reacción mediante su transformación en lactoles funcionalizados.

Dentro de la segunda aproximación a la síntesis de aminocarbohidratos, cabe destacar por su interés para futuras aplicaciones en nuestro grupo el uso de la adición Michael intramolecular sobre vinil sulfóxidos y sulfonas. Además, hemos podido transformar el grupo sulfonilo mediante reacción de Pummerer y reducción estereoselectiva de la cetona

correspondiente en uno de los estereocentros que formaría parte del aminocarbohidrato final. Finalmente obtuvimos un sulfonil aminocarbohidrato ya que el producto buscado no pudo aislarse.

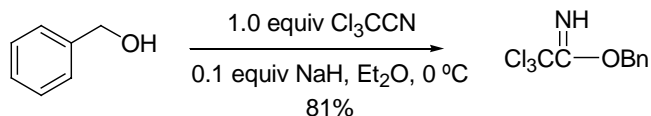
Esquema 5.3.1



5.4. PARTE EXPERIMENTAL.

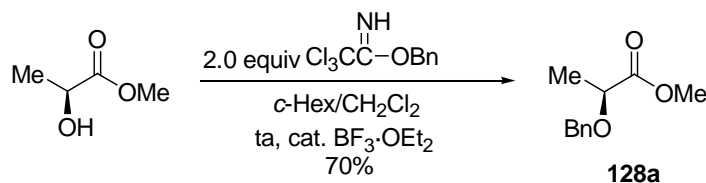
5.4.1. Síntesis de productos de partida.

5.4.1.1. Síntesis de tricloracetimidato de bencilo.



A partir de una suspensión de NaH (72 mg, 3 mmol, 0.1 equiv) en Et₂O (2 mL/mmol) enfriada a 0 °C y posterior adición de alcohol bencílico (3.1 mL, 30 mmol, 1.0 equiv) y de Cl₃CCN (3.0 mL, 30 mmol, 1.0 equiv), se obtiene el agente bencilante con un 81% de rendimiento tras 2 h y 30 min de reacción.

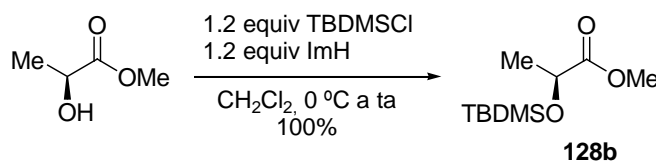
5.4.1.2. Síntesis de (S)-2-benciloxipropanoato de metilo, **128a**.²⁸⁹



A una disolución de lactato de metilo (0.96 mL, 10.0 mmol, 1.0 equiv) en 25 mL de una mezcla *c*-hexano:CH₂Cl₂, 7:1, se adicionó el tricloroacetimidato de bencilo (3.72 mL, 20.0 mmol, 2.0 equiv) y BF₃·OEt₂ (57.4 μL, 0.453 mmol, 0.05 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, siendo necesarias tres adiciones más de ácido de Lewis (57.4 μL, 0.05 equiv cada vez) para que la reacción se completase. La reacción se hidrolizó con 15 mL de H₂O y se diluyó con 25 mL de hexano. Después de 2 h y 30 min de agitación la mezcla se filtró a través de una placa filtrante. A continuación se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con tres porciones de hexano (3 x 20 mL) y se lavó la fase acuosa con 10 mL de disolución saturada de NaHCO₃ dos veces y otras dos veces con porciones de 10 mL de disolución saturada de NaCl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La filtración del desecante y la evaporación del disolvente a presión reducida proporcionó un crudo que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-5% EtOAc-hexano) para dar lugar a 1.29 g (6.60 mmol, 66%) del lactato de metilo bencilado **128a**.

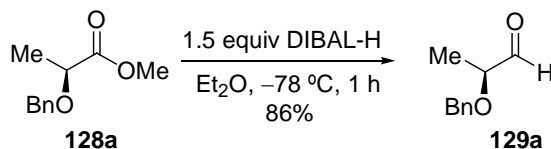
Datos de **128a**: *R*_f = 0.10 (5% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.42 (d, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 3.74 (s, 3 H, CH₃-O), 4.05 (q, 1 H, *J* = 6.8 Hz, H-2), 4.43 (d, 1 H, *J* = 11.8, CH₂Ph), 4.68 (d, 1 H, *J* = 11.6 Hz, CH₂Ph), 7.26-7.35 (m, 5 H, Ph).

²⁸⁹ Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, T.; Mitsuru, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 18, 5767-5790.

5.4.1.3. Síntesis del (S)-2-(*t*-butildimetilsililo)propionato de metilo, **128b**.²⁹⁰

A una disolución de lactato de metilo (4.78 mL, 50.0 mmol, 1.0 equiv) a 0 °C en 50 mL de CH₂Cl₂ se adicionó a temperatura ambiente imidazol (4.08 g, 60.0 mmol, 1.2 equiv) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas mientras se dejaba alcanzar la temperatura ambiente. Se hidrolizó con 50 mL de H₂O y se dejó agitando durante 30 min. Se separaron las fases y a continuación se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de NaCl saturada y se secaron sobre MgSO₄. El crudo resultante al filtrar el desecante y eliminar el disolvente a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna (50% CH₂Cl₂-hexano) para obtener 11.02 g (50 mmol, 100%) del lactato sililado **128b** puro.

Datos de **128b**: *R*_f = 0.29 (5% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.05 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.38 (d, 3 H, *J* = 6.7 Hz, CH₃), 3.70 (s, 3 H, CH₃-O), 4.31 (q, 1 H, *J* = 7.0 Hz, H-2).

5.4.1.4. Síntesis de (S)-2-benciloxipropionaldehído, **129a**.²⁹¹

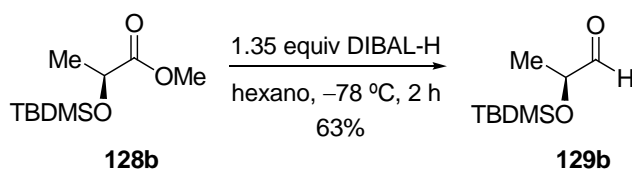
A partir del lactato de metilo bencilado **128a** (2.01 g, 10.35 mmol, 1.0 equiv) en 20 mL de hexano anhidro y DIBAL-H (15.5 mL, 1.0 M en hexano, 15.53 mmol, 1.5 equiv) siguiendo el procedimiento general (1 h) y llevando a cabo la hidrólisis con disolución de HCl 4 N se obtuvo el correspondiente aldehído. La purificación cromatográfica (10-30% Et₂O-hexano) condujo a 1.41g (8.9 mmol, 86%) de **129a**.

Datos de **129a**: *R*_f = 0.26 (5% EtOAc-hexano). ¹H RMN (300 MHz) δ 1.31 (d, 3 H, *J* = 7.0 Hz, CH₃), 3.88 (q, 1 H, *J* = 7.0 Hz, H-2), 4.60 (s, 3 H, CH₃-O), 7.25-7.38 (m, 5 H, Ph), 9.65 (d, 1 H, *J* = 1.8 Hz, CHO).

5.4.1.5. Síntesis de (S)-2-(*t*-butildimetilsililo)propionaldehído, **129b**.²⁹²

²⁹⁰ Asao, N.; Shimada, T.; Sudo, T.; Tsukada, N.; Yazawa, K.; Gyoung, Y. S.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6274-6282.

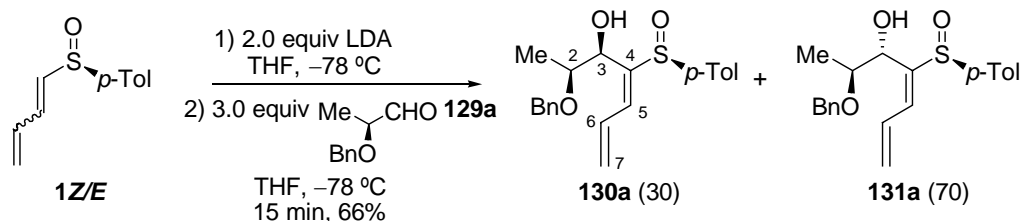
²⁹¹ Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, T.; Takase, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1989**, *18*, 5767-5790.



A partir de lactato de metilo sililado **128b** (5.25 g, 24.04 mmol, 1.0 equiv), en 24 mL de hexano anhidro y DIBAL-H (32.5 mL, 1.0 M en hexano, 32.5 mL, 1.35 equiv) siguiendo el procedimiento general (2 h) se obtuvo el correspondiente aldehído sililado. En este caso la hidrólisis se llevó a cabo con H₂O y con disolución saturada de sal de Rochelle. La purificación cromatográfica (10-70% CH₂Cl₂-hexano) del crudo de reacción condujo a 2.86 g (15.1 mmol, 63%) del correspondiente aldehído **129b**.

Datos de **129b**: $R_f = 0.23$ (5% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.07 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.26 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH₃), 4.03 (q, 1 H, $J = 5.6$ Hz, H-2), 9.59 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz, CHO).

5.4.1.6. Síntesis de (+)-(2*S*,3*R*,*S*_S)-(4*E*)-2-Benciloxi-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **26a**, y (+)-(2*S*,3*S*,*S*_S)-(4*E*)-2-Benciloxi-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **26b**.



A partir de una mezcla *Z/E* de dienil sulfóxidos **130a**, **131a** (627 mg, 3.25 mmol, 1.0 equiv), con 2.0 equiv de LDA y con (*S*)-2-benciloxipropionaldehído **129a** (1.63 g, 9.75 mmol, 3.0 equiv) en disolución de THF (63.5 mL) siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 30:70 de los alcoholes **130a** y **131a**. La separación cromatográfica (10-40% EtOAc-hexano) condujo a 180 mg (0.50 mmol, 15%) del alcohol **130a** y a 600 mg (1.68 mmol, 51%) del alcohol **131a**, ambos como aceites incoloros. También se recuperó en la cromatografía un 38% del aldehído **129a**.

Datos de **130a**: $R_f = 0.17$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +116.1$ ($c = 2.00$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.13 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 2.34 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.81 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz, OH), 3.81 (dq, 1 H, $J = 7.8, 6.3$ Hz, H-2), 4.42 (dd, 1 H, $J = 7.8, 2.2$ Hz, H-3), 4.47 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂Ph), 4.67 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH₂Ph), 5.43 (dd, 1 H, $J = 10.5, 1.5$ Hz, H-7_{cis}), 5.55 (dd, 1 H, $J = 16.1, 1.5$ Hz, H-7_{trans}), 6.65 (ddd, 1 H, $J = 16.1, 11.2, 10.5$ Hz, H-6), 7.05 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-5), 7.22 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz, *p*Tol), 7.30-7.34 (m, 5 H, Ph), 7.50 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 15.4 (CH₃), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 71.1 (CH₂Ph), 72.0 (CH-3), 77.1 (CH-2), 124.1 (CH₂-7), 125.9 (2 CH Ar), 127.5, 127.6 (2 CH Ar), 128.2 (2 CH Ar), 129.9 (2

²⁹² Massad, S. K.; Hawkins, L. D.; Baker, D. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5180-5182.

CH Ar), 131.6 (CH-6), 133.2 (CH-5), 138.0, 140.1, 141.9, 144.0. **IR** (película): 3351, 3057, 3028, 2971, 2920, 2869, 1627, 1588, 1493, 1453, 1374, 1306, 1078, 1040, 923, 808, 737, 698 cm^{-1} . **EM** (ES): 357 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

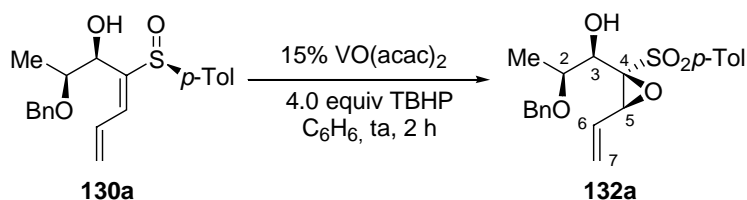
Datos de **131a**: $R_f = 0.09$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +48.0$ ($c = 1.00$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 1.09 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 2.35 (s, 3 H, CH_3 *pTol*), 2.83 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, OH), 3.38 (quint, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-2), 4.34 (d, 1 H, $J = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 4.41 (d, 1 H, $J = 5.8$ Hz, H-3), 4.44 (d, 1 H, $J = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 5.38-5.42 (dm, 1 H, $J = 9.3$ Hz, H-7 $_{\text{cis}}$), 5.47-5.53 (dm, 1 H, $J = 14.4$ Hz, H-7 $_{\text{trans}}$), 6.79-7.04 (m, 2 H, H-5, H-6), 7.20-7.29 (m, 7 H, *pTol* + Ph), 7.49 (d, 2 H, $J = 8.4$ Hz, *pTol*). **^{13}C RMN (75 MHz)** δ 15.3 (CH_3), 21.4 (CH_3 *pTol*), 71.1 (CH_2Ph), 72.1 (CH-3), 77.2 (CH-2), 124.3 (CH_2 -7), 125.9 (2 CH Ar), 127.6, 127.6 (2 CH Ar), 128.3 (2 CH Ar), 129.9 (2 CH Ar), 131.6 (CH-5), 133.3 (CH-6), 138.0, 140.1, 142.0, 143.9. **IR** (película): 3338, 3030, 2973, 2926, 2870, 1593, 1493, 1453, 1397, 1372, 1305, 1248, 1208, 1179, 1081, 1029, 1013, 925, 851, 810, 736, 698 cm^{-1} . **EM** (ES): 357 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

5.4.2. Epoxidación electrófila de hidroxí dienil sulfóxidos.

5.4.2.1. Procedimiento general de epoxidación electrófila de hidroxí dienil sulfóxidos catalizada por $\text{VO}(\text{acac})_2$.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética se añadió 1.0 equiv del dienil sulfóxido correspondiente y se disolvió con benceno (4 mL/mmol). A continuación se añadió el catalizador $\text{VO}(\text{acac})_2$ en disolución de benceno (0.1 M). Esta mezcla se agitó durante 5 minutos, después de los cuales se añadió una solución de hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP) en benceno (0.5 mL/mmol) observándose un cambio de coloración de la mezcla de reacción del verde azulado inicial a granate. Las adiciones de catalizador y de reactivo se repitieron hasta que se observó por cromatografía en capa fina la desaparición de la dienil sulfona que se forma rápidamente al comienzo de la reacción. La reacción se hidrolizó con disolución 1 M de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (4 mL/mmol), se diluyó con EtOAc (8 mL/mmol) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces (5 mL/mmol), las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol) y se secaron sobre MgSO_4 . Tras filtración del desecante y eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo un crudo que se filtró a través de gel de sílice para eliminar las trazas de catalizador de vanadio que entorpecen el estudio del crudo por ^1H RMN. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla adecuada de eluyentes.

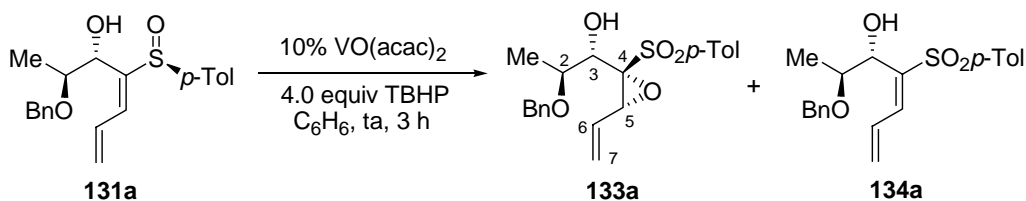
5.4.2.2 Síntesis de $(-)-(1R,1'R,2S,2'S)$ -2-Benciloxi-1-[1-(*p*-tolilsulfonil)-2-viniloxiran-1-il]propan-1-ol, 132a.



A partir de una disolución de hidroxi dienil sulfóxido **130a** (64 mg, 0.180 mmol, 1.0 equiv) en benceno (0.72 mL) y mediante las siguientes adiciones (en disolución de benceno); 1^a adición: VO(acac)₂ (2.38 mg, 0.009 mmol), y TBHP (80% en peróxido de di-*tert*-butilo, 67 μ L, 0.54 mmol, 3.0 equiv), 2^a adición (50 min): VO(acac)₂ (2.38 mg, 0.009 mmol), 3^a adición (1 h 15 min): VO(acac)₂ (2.38 mg, 0.009 mmol), y TBHP (80% en peróxido de di-*tert*-butilo, 22 μ L, 0.18 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general, se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-30% EtOAc-hexano) para dar 30 mg (0.08 mmol, 44%) de la epoxi sulfona **132a** como un aceite incoloro.

Datos de **132a**: R_f = 0.25 (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20}$ = -14.8 (c = 0.40). **¹H RMN (300 MHz)-COSY** δ 1.16 (d, 3 H, J = 6.3 Hz, CH₃), 2.42 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 2.68 (d, 1 H, J = 4.8 Hz, OH), 3.73 (dd, 1 H, J = 6.6, 4.8 Hz, H-3), 3.97 (d, 1 H, J = 6.6 Hz, H-5), 4.26 (q, 1 H, J = 6.1 Hz, H-2), 4.51 (d, 1 H, J = 11.2 Hz, CH₂Ph), 4.64 (d, 1 H, J = 11.4 Hz, CH₂Ph), 5.38 (dd, 1 H, J = 10.5, 0.7 Hz, H-7*cis*), 5.48 (dd, 1 H, J = 17.0, 0.7 Hz, H-7*trans*), 5.83 (ddd, 1 H, J = 17.0, 10.5, 6.6 Hz, H-6), 7.28-7.34 (m, 7 H, *p*Tol + Ph), 7.71 (d, 2 H, J = 8.3 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (50 MHz)-HSQC** δ 16.3 (CH₃), 21.7 (CH₃ *p*Tol), 61.2 (CH-5), 71.4 (CH₂Ph), 73.4 (CH-3), 74.8 (CH-2), 76.0 (C-4), 123.7 (CH₂-7), 127.8, 128.0 (2 CH Ar), 128.4 (2 CH Ar), 128.9 (CH-6), 129.6 (2 CH Ar), 129.7 (2 CH Ar), 133.7, 138.1, 145.6. **IR** (película): 3468, 3028, 2978, 2930, 2869, 1596, 1453, 1319, 1148, 1086, 814, 737, 701, 658 cm⁻¹. **EM** (ES): 411 [M+Na]⁺ (100%).

5.4.2.3. Síntesis de (+)-(1*S*,1'*R*,2*S*,2'*R*)-2-Benciloxi-1-[1-(*p*-tolilsulfonil)-2-viniloxiran-1-il]propan-1-ol, **133a**.

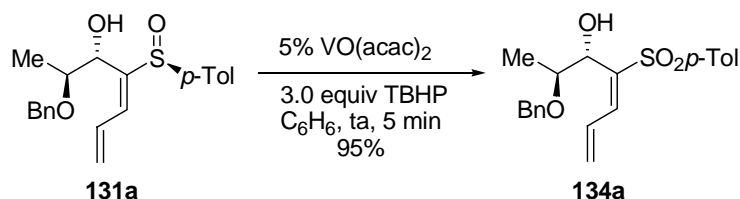


A partir de una disolución de dienil sulfóxido **131a** (219 mg, 0.61 mmol, 1.0 equiv) en benceno (2.5 mL), y mediante las siguientes adiciones (en disolución de benceno); 1^a adición: VO(acac)₂ (8.22 mg, 0.031 mmol, 0.05 equiv) y TBHP (80% en peróxido de di-*tert*-butilo, 0.23 mL, 1.83 mmol, 3.0 equiv), 2^a adición: VO(acac)₂ (8.22 mg, 0.031 mmol, 0.05 equiv) y TBHP (80% en peróxido de di-*tert*-butilo, 80 μ L, 0.61 mmol, 1.0 equiv), según el procedimiento general se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-40% EtOAc-hexano) para dar 140 mg de una mezcla casi inseparable de la epoxi sulfona buscada **133a** y de la dienil sulfona **134a** (producto que se obtuvo puro por oxidación

de **131a**), como un aceite incoloro. Las proporciones de dienil sulfona contaminante fueron variables (entre 25 y 33%) a lo largo de los experimentos llevados a cabo con el hidroxil dienil sulfóxido **131a**, en función de las cantidades de catalizador y de la marca del reactivo (TBHP) empleado.

Datos parciales de **133a**: $R_f = 0.19$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +27.7$ ($c = 1.80$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.21 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 2.34 (s, 3 H, CH_3 *pTol*), 2.78 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, OH), 3.95 (t, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-2), 4.06 (d, 1 H, $J = 12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.15 (m, 2 H, H-3, H-5), 4.48 (d, 1 H, $J = 11.9$ Hz, CH_2Ph), 5.49 (dt, 1 H, $J = 10.7, 0.8$ Hz, H-7_{cis}), 5.61 (dt, 1 H, $J = 17.1, 0.8$ Hz, H-7_{trans}), 5.98 (ddd, 1 H, $J = 17.1, 10.7, 6.7$ Hz, H-6), 7.22-7.36 (m, 7 H, *pTol* + Ph), 7.69 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 15.3 (CH_3), 21.6 (CH_3 *pTol*), 61.3 (CH-5), 69.9 (CH_2Ph), 71.5 (CH-3), 74.8 (CH-2), 76.7 (C-4), 124.4 (CH_2 -7), 127.1 (2 CH Ar), 127.4, 128.2 (2 CH Ar), 128.3 (2 CH Ar), 129.3 (2 CH Ar), 129.7 (2 CH Ar), 133.3, 138.3, 145.6. IR (película): 3454, 3031, 2978, 2928, 1597, 1495, 1454, 1402, 1318, 1303, 1148, 1084, 815, 735, 699, 667 cm^{-1} . EM (ES): 411 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

5.4.2.4. Oxidación de 26b. Síntesis de (+)-(2S,3S)-(4E)-2-Benciloxi-4-(*p*-tolilsulfonil)hepta-4,6-dien-3-ol, **134a**.



A partir de una disolución de dienil sulfóxido **131a** (18 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) en benceno (0.24 mL), de VO(acac)_2 (1 mg, 0.002 mmol, 0.05 equiv) y TBHP (80% en peróxido de di-*tert*-butilo, 15 μL , 0.15 mmol, 3.0 equiv), según el procedimiento general se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-40% EtOAc-hexano) para dar 18 mg (95%) de la dienil sulfona **134a**.

Datos de **134a**: $R_f = 0.17$ (25% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +67.8$ ($c = 1.85$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.17 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 2.38 (s, 3 H, CH_3 *pTol*), 2.76 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz, OH), 3.83 (qd, 1 H, $J = 6.1, 5.3$ Hz, H-2), 4.26 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH_2Ph), 4.48 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH_2Ph), 4.64 (t, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-3), 5.58 (dd, 1 H, $J = 9.7, 1.2$ Hz, H-7_{cis}), 5.64 (dd, 1 H, $J = 15.9, 0.7$ Hz, H-7_{trans}), 7.07 (ddd, 1 H, $J = 15.6, 11.2, 1.2$ Hz, H-6), 7.20-7.33 (m, 7 H, *pTol* + Ph), 7.40 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, H-5), 7.68 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 14.7 (CH_3), 21.6 (CH_3 *pTol*), 71.0 (CH_2Ph), 72.0 (CH-3), 77.2 (CH-2), 127.5 (2 CH Ar), 127.6, 127.8 (2 CH Ar), 128.3 (2 CH Ar), 128.5 (CH-5), 129.8 (2 CH Ar), 131.5 (CH-6), 137.5, 138.2, 138.9, 142.2, 144.2. IR (película): 3492, 3028, 2920, 2876, 1627, 1596, 1490, 1453, 1403, 1371, 1300, 1141, 1084, 813, 751, 695, 670 cm^{-1} . EM (ES): 395 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 373 $[\text{M}+1]^+$.

5.4.3. Procesos de obtención de lactoles: ozonolisis y dihidroxilación/ruptura oxidante de dioles.

5.4.3.1. Procedimiento general de ozonolisis de vinil oxiranos.

Un matraz de dos bocas seco y provisto de agitación magnética se cargó con 1.0 equiv del vinil oxirano correspondiente en CH_2Cl_2 (19 mL/mmol) a temperatura ambiente. A continuación se enfrió a -78°C y se borboteó oxígeno a través de la disolución durante 10 min seguido de ozono durante 7 min. Luego se adicionó SMe_2 en exceso (5.0 equiv), gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante 1-2 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla conveniente de eluyentes.

5.4.3.2. Procedimiento general de dihidroxilación con OsO_4 .

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética se cargó una disolución de 1.0 equiv del vinil oxirano correspondiente en una mezcla 9:1 acetona-agua (10 mL/mmol) a temperatura ambiente. Se adicionaron 3.0 equiv de $\text{Me}_3\text{N}(\text{O})$ como cooxidante y 5 o 7.5% de OsO_4 (disolución 2.5% en peso en 2-metil-2-propanol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó la completa desaparición del producto de partida (CCF). A continuación se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se filtró a través de gel de sílice usando como eluyente EtOAc y 10% EtOH-EtOAc para eliminar los residuos de Osmio generados. La concentración a presión reducida condujo a un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando en cada caso la mezcla adecuada de eluyentes.

5.4.3.3. Procedimiento general de acetilación de alcoholes.

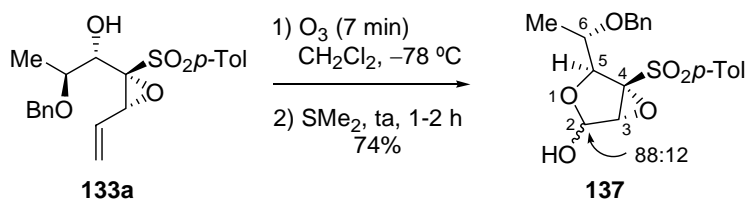
En un matraz de una boca provisto de agitación magnética se cargó una disolución de 1.0 equiv del alcohol correspondiente en CH_2Cl_2 (10 mL/mmol) a temperatura ambiente. A continuación, se adicionaron 3.0 equiv de Ac_2O , 3.0 equiv Et_3N y 0.12 equiv de DMAP. La mezcla de reacción se agitó hasta que se observó la desaparición del producto de partida (CCF). La reacción se hidrolizó con NH_4Cl (5 mL/mmol) y se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL/mmol). Se separaron las fases y se extrajo la acuosa con tres porciones de CH_2Cl_2 (3 mL/mmol) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl (5 mL/mmol) y se secaron con MgSO_4 . Después de filtrar el desecante y eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando el gradiente adecuado de eluyentes.

5.4.3.4. Procedimiento general de ruptura oxidante de dioles con NaIO_4 .

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética se añadió una disolución de 1.0 equiv del diol correspondiente en una mezcla 2:1 de metanol-agua (20 mL/mmol). Esta

mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron entonces 3.0 equiv de NaIO₄. La mezcla de reacción se agitó dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Cuando se comprobó que el producto de partida se había consumido por completo (CCF), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con EtOAc (10 mL/mmol) y agua (10 mL/mmol). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl, y se secaron sobre MgSO₄. Tras la eliminación del desecante y eliminación del disolvente a presión reducida, se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla conveniente de eluyentes.

5.4.3.5. Síntesis de (+)-(1'S,3R,4R,5S)-5-[1-Benciloxietil]-3,4-epoxi-4-(*p*-tolilsulfonil) tetrahidrofuran-2-ol, **137**.

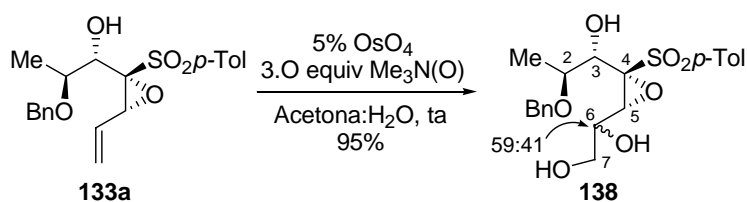


A partir de una disolución del vinil oxirano **133a** (12 mg, 0.031 mmol, 1.0 equiv) en 0.62 mL de CH₂Cl₂ anhidro, con oxígeno, ozono y SMe₂ (11 µL, 0.155 mmol, 5.0 equiv), siguiendo el procedimiento general de ozonolisis se llegó a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20-40% EtOAc-hexano) para dar 9 mg (0.023 mmol, 74%) del lactol **137** (aceite incoloro) como mezcla de anómeros en relación 88:12.

Datos de **137** (anómero mayoritario, de la mezcla): $R_f = 0.25$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +15.4$ ($c = 0.98$). **¹H RMN (300 MHz)-COSY** δ 1.49 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.84 (s, 1 H, H-3), 4.12 (qd, 1 H, $J = 6.3, 4.1$ Hz, H-6), 4.18 (d, 1 H, $J = 4.1$ Hz, H-5), 4.18-4.24 (m, 1 H, OH), 4.52 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, CH₂Ph), 4.72 (d, 1 H, $J = 11.2$ Hz, CH₂Ph), 5.22 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-2), 7.23 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*Tol), 7.31-7.41 (m, 5 H, *p*Tol + Ph), 7.72 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)-HSQC** δ 15.3 (CH), 21.7 (CH₃ *p*Tol), 63.2 (CH-3), 70.3 (CH₂Ph), 74.6 (CH-6), 74.9 (C-4), 80.9 (CH-5), 94.3 (CH-2), 127.9, 128.2 (2 CH Ar), 128.5 (2 CH Ar), 129.3 (2 CH Ar), 129.7 (2 CH Ar), 133.5, 137.4, 145.8. **IR** (película): 3467, 3057, 3028, 2927, 1596, 1453, 1331, 1161, 1087, 1034, 814, 737, 703, 664 cm⁻¹. **EM** (ES): 413 [M+Na]⁺.

Datos parciales de **137** (anómero minoritario, de la mezcla): $R_f = 0.25$ (30% EtOAc-hexano). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.32 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 2.44 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 4.36 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz), 4.60 (d, $J = 11.9$ Hz, CH₂Ph), 5.48 (m, 1 H, H-2), 7.62 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 15.0, 63.4, 73.6, 74.9, 80.1, 95.3, 127.7, 129.0, 130.0, 133.1, 138.0, 146.2.

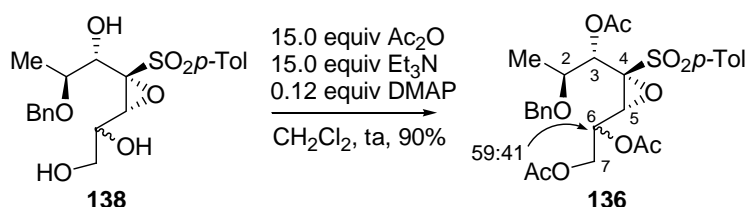
5.4.3.6. Síntesis de (+)-(1'R,2'R,1''S,2''S)-1-[2-(2-Benciloxi-1-hidroxipropil)-2-(*p*-tolilsulfonil)oxirani]etano-1,2-diol, **138**.



A partir de una disolución del vinil oxirano **133a** (22 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) en 0.57 mL de acetona-agua (9:1), de OsO_4 (36 μL , 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de $\text{Me}_3\text{N}(\text{O})$ (19.5 mg, 0.17 mmol, 3.0 equiv), según el procedimiento general se llegó a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-30% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener 22 mg (0.054 mmol, 95%) de la mezcla de trioles **138** como un sólido blanco.

Datos de **138** (de la mezcla): p.f.: 96-98 °C. $R_f = 0.22$ (80% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +9.0$ ($c = 2.11$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.30 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 min), 1.33 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 may), 2.29 (s, 3 H, CH_3 *pTol* may), 2.33 (s, 3 H, CH_3 *pTol* min), 3.52 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-5 min), 3.62-3.87 (m, 9 H), 3.92 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH_2Ph may), 4.10 (d, 1 H, $J = 11.5$ Hz, CH_2Ph min), 4.21 (m, 2 H), 4.43 (d, 1 H, $J = 11.7$ Hz, CH_2Ph may), 4.49 (d, 1 H, $J = 11.5$ Hz, CH_2Ph min), 7.14 (m, 14 H), 7.73 (d, 4 H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_3OD) δ 15.9 (CH_3 min), 17.1 (CH_3 may), 21.6 (2 CH_3 *pTol*), 61.1, 63.1, 64.1, 65.0, 68.9, 70.0, 71.2, 71.3, 72.6, 75.4, 76.3, 76.5, 77.3, 128.3, 128.4, 128.6, 128.7, 129.1, 129.2, 130.6, 130.7, 136.9, 146.7, 146.9. IR (KBr): 3435, 2972, 1596, 1454, 1396, 1327, 1290, 1211, 1149, 1088, 1058, 936, 882, 811, 745, 697, 674, 606, 552, 533, 475 cm^{-1} . EM (ES): 425 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 423 $[\text{M}+1]^+$.

5.4.3.7. Formación del triacetato del triol **138**.

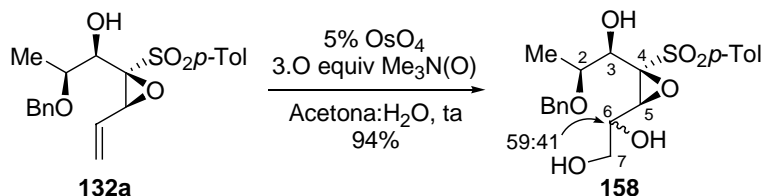


A partir de una disolución del triol **138** (15 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) en 0.2 mL de CH_2Cl_2 , de Ac_2O (51 μL , 0.54 mmol, 15.0 equiv), de Et_3N (76 μL , 0.54 mmol, 15.0 equiv) y de DMAP (1 cristal), y siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-5% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 19 mg (0.03 mmol, 90%) del triol acetilado **136**.

Datos parciales de **136**: $R_f = 0.12$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.16 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 min), 1.19 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 may), 2.02 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.03 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.04 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.05 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.06 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.07 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.44 (s, 3 H, CH_3 *pTol* min), 2.45 (s, 3 H, CH_3 *pTol* may), 3.75 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz), 3.80 (d, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 3.99 (dd, 1 H, $J = 12.2, 4.9$ Hz), 4.09 (d, 1 H, $J = 5.6$ Hz), 4.14 (d, 1 H,

$J = 5.6$ Hz), 4.20 (m, 1 H), 4.39 (m, 6 H), 5.20 (ddd, 1 H, $J = 8.1, 4.9, 2.9$ Hz, H-6 *may*), 5.36 (ddd, 1 H, $J = 9.0, 5.4, 3.5$ Hz, H-6 *min*), 5.44 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-7 *may*), 5.52 (d, 1 H, $J = 4.9$ Hz, H-7 *min*), 7.26-7.35 (m, 14 H), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*), 7.74 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*).

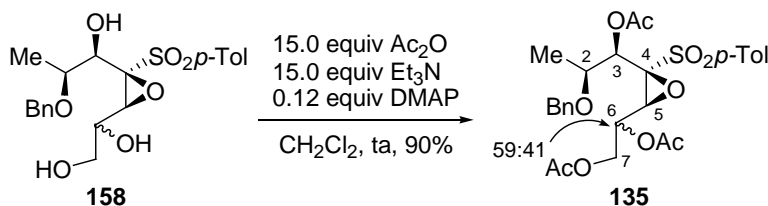
5.4.3.8. Síntesis de $(-)-(1'S,2'S,1''R,2''S)-1-[2-(2\text{-Benciloxi-1-hidroxipropil})-2-(p\text{-tolilsulfonil})\text{oxiranil}]etano-1,2\text{-diol}$, **158**.



A partir de una disolución del vinil oxirano **132a** (24 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) en 0.62 mL de acetona-agua (9:1), de OsO_4 (39 μL , 0.003 mmol, 0.05 equiv) y de $\text{Me}_3\text{N}(\text{O})$ (21.2 mg, 0.19 mmol, 3.0 equiv), según el procedimiento general se llegó a un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5-30% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener 23 mg (0.054 mmol, 92%) de la mezcla de trioles **158** como un sólido blanco.

Datos de **158** (de la mezcla): **p.f.**: 97-100 °C. **R_f** = 0.25 (80% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -15.2$ ($c = 1.64$). **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz)** δ 1.31 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3 *min*), 1.33 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3 *may*), 2.43 (s, 3 H, CH_3 *pTol may*), 2.44 (s, 3 H, CH_3 *pTol min*), 3.51-3.73 (m, 10 H), 3.94 (d, 1 H, $J = 3.9$ Hz), 4.05 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 4.46-4.54 (m, 4 H), 4.67-4.71 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 14 H), 7.71 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *pTol*). **$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CD_3OD)** δ 16.6 (CH_3 *min*), 16.7 (CH_3 *may*), 21.6 (2 CH_3 *pTol*), 61.4, 63.4, 64.2, 64.8, 69.1, 69.8, 72.9, 73.3, 75.6, 76.9, 77.0, 128.7, 128.9, 129.3, 129.5, 129.6, 130.7, 130.8, 136.2, 140.0, 147.0. **EM** (ES): 425 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%), 423 $[\text{M}+1]^+$.

5.4.3.9. Formación del triacetato del triol **158**.

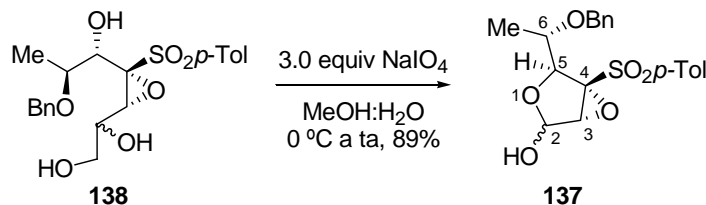


A partir de una disolución del triol **158** (12 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv) en 0.15 mL de CH_2Cl_2 , de Ac_2O (39 μL , 0.42 mmol, 15.0 equiv), de Et_3N (59 μL , 0.42 mmol, 15.0 equiv) y de DMAP (1 cristal), y siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-5% $\text{EtOAc-CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 15 mg (0.025 mmol, 90%) del triol acetilado **135**.

Datos parciales de **135**: **R_f** = 0.14 (30% EtOAc-hexano). **$^1\text{H RMN}$ (300 MHz)** δ 1.13 (s, 3 H, CH_3 *min*), 1.17 (s, 3 H, CH_3 *may*), 1.971 (s, 6 H, 2 CH_3 AcO), 1.974 (s, 6 H, 2 CH_3 AcO), 1.99 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.02 (s, 3 H, CH_3 AcO), 2.45 (s, 6 H, 2 CH_3 *pTol*), 3.80-3.96 (m, 4 H), 4.21

(dd, 2 H, $J = 12.3, 2.7$ Hz), 4.39-4.62 (m, 6 H), 5.21 (d, 1 H, $J = 4.6$ Hz, H-7 *min*), 5.35 (m, 2 H, H-6 *may*, H-7 *may*), 5.47 (ddd, 1 H, $J = 9.3, 4.6, 2.7$ Hz), 7.27-7.38 (m, 14 H), 7.75 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *pTol*), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *pTol*).

5.4.3.10. Síntesis de 137 mediante ruptura oxidante del diol 138.

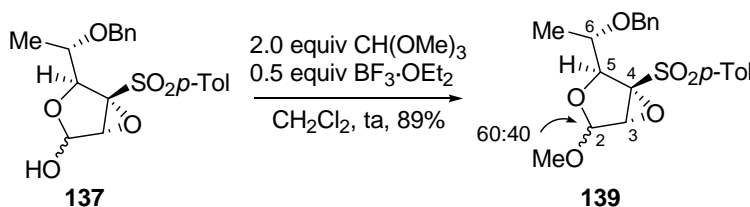


A partir de una disolución del triol **138** (23 mg, 0.057 mmol, 1.0 equiv) en 1.5 mL de la mezcla metanol-agua, y de NaIO_4 (26.3 mg, 0.123 mmol, 3.0 equiv) siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo que se purificó por columna de gel de sílice (10-40% EtOAc) para obtener 20 mg (0.051 mmol, 89%) del lactol **137** como mezcla de anómeros también en proporción cercana a 90:10.

5.4.3.11. Procedimiento general de glicosidación con ortoformiato de metilo.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética se añadió una disolución de 1.0 equiv del correspondiente lactol en CH_2Cl_2 (3 mL/mmol). A continuación se enfrió la mezcla a -40 °C y después se añadieron 2.0 equiv de ortoformiato de metilo y 0.5 equiv de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La mezcla se agitó mientras la temperatura ascendía hasta temperatura ambiente. En algunos casos fue necesaria la adición de más reactivos al no observarse evolución en la reacción por cromatografía en capa fina. Cuando se observó la completa desaparición del producto de partida, la reacción se hidrolizó con disolución saturada de NaHCO_3 (5 mL/mmol) y se diluyó con CH_2Cl_2 . Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con tres porciones de CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron con MgSO_4 . Tras filtración del desecante y eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla conveniente de eluyentes en cada caso.

5.4.3.12. Síntesis de (+)-(1'S,3R,4R,5S)-5-[1-Benciloxietil]-3,4-epoxi-2-metoxi-4-(*p*-tolilsulfonil)tetrahidrofurano, 139.



A partir de una disolución del lactol **137** (15 mg, 0.038 mmol, 1.0 equiv) en 0.15 mL de CH_2Cl_2 , de ortoformiato de metilo (9 μL , 0.08 mmol, 2.0 equiv) y de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (3 μL , 0.02 mmol, 0.5 equiv), siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-5% $\text{EtOAc}\text{-CH}_2\text{Cl}_2$) para obtener 14 mg (0.034 mmol, 89%) de **139** (aceite incoloro) como mezcla de anómeros 60:40, que pudo separarse posteriormente.

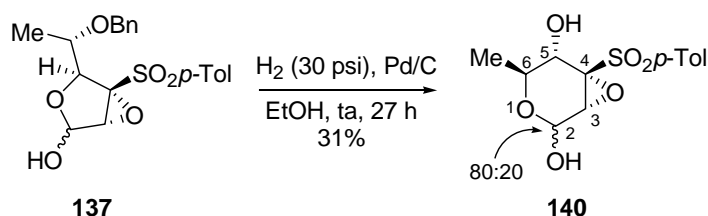
Datos de **139** (mayoritario): $R_f = 0.24$ (30% $\text{EtOAc}\text{-hexano}$). $[\alpha]_D^{20} = +25.5$ ($c = 1.00$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.32 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 2.42 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 3.47 (s, 3 H, CH_3O), 4.14 (qd, 1 H, $J = 6.1, 2.9$ Hz, H-6), 4.15 (s, 1 H, H-3), 4.34 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-5), 4.55 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 4.58 (d, 1 H, $J = 12.2$ Hz, CH_2Ph), 5.23 (s, 1 H, H-2), 7.22-7.35 (m, 7 H, $p\text{Tol} + \text{Ph}$), 7.59 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, $p\text{Tol}$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ 15.1 (CH_3), 21.7 (CH_3 $p\text{Tol}$), 56.9 (CH_3O), 62.3 (CH-3), 70.4 (CH_2Ph), 73.5 (CH-6), 74.9 (C-4), 80.3 (CH-5), 101.1 (CH-2), 127.7, 127.9 (2 CH Ar), 128.4 (2 CH Ar), 128.9 (2 CH Ar), 130.0 (2 CH Ar), 133.3, 138.1, 146.0. IR (película): 3028, 2925, 1595, 1452, 1377, 1332, 1208, 1160, 1087, 1025, 814, 739, 704, 661 cm^{-1} . EM (ES): 427 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (100%).

Datos parciales de **139** (minoritario): 0.32 (30% $\text{EtOAc}\text{-hexano}$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 1.31 (d, 3 H, CH_3), 2.37 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 3.44 (s, 3 H, CH_3O), 4.06 (d, 1 H, $J = 5.7$ Hz, H-5), 4.07 (s, 1 H, H-3), 4.09 (q, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-6), 4.60 (d, 1 H, $J = 11.4$ Hz, CH_2Ph), 4.62 (d, 1 H, $J = 11.4$ Hz, CH_2Ph), 4.88 (s, 1 H, H-2), 7.12 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.29-7.37 (m, 5 H, Ph), 7.64 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, $p\text{Tol}$).

5.4.3.13. Procedimiento general de desbencilación mediante hidrogenolisis.

En un vaso reactor específico para el hidrogenador Parr, se añadió el catalizador Pd/C al 10% (0.5-1.0 g/mmol) y EtOH (10 mL/mmol). A continuación se añadió una disolución en EtOH (10 mL/mmol) de 1.0 equiv del correspondiente alcohol bencilado. El vaso reactor se colocó en el hidrogenador y se sometió a una presión de H_2 de 30 psi y se mantuvo bajo agitación mecánica durante el tiempo requerido. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina y se añadió más catalizador cuando fue necesario. Cuando el producto de partida se consumió, se eliminó convenientemente el H_2 del sistema y la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de pliegues lavando con abundante EtOH. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando la mezcla de eluyentes adecuada.

5.4.3.14. Síntesis de (+)-(3*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-3,4-Epoxi-6-metil-4-(*p*-tolilsulfonil)-tetrahidropiran-2,5-diol, **140**.



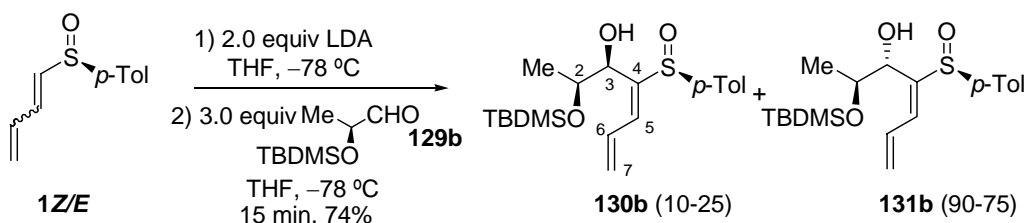
A partir de una suspensión de Pd/C (10%) en EtOH, de una disolución de **137** (40 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv) en 1.1 mL de EtOH y con una presión de H₂ de 30 psi, siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10-30% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener **140** (10 mg, 31%) como mezcla inseparable de anómeros 80:20.

Datos de **140** (anómero mayoritario, de la mezcla): $R_f = 0.19$ (50% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +30.0$ ($c = 0.12$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.26 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 2.05 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz, OH), 2.45 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.61 (dq, 1 H, $J = 8.5, 6.3$ Hz, H-6), 4.07 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz, H-3), 4.30 (t, 1 H, $J = 8.5$ Hz, H-5), 5.29 (s ancho, 1 H, H-2), 7.36 (d, 2 H, $J = 9.5$ Hz, *p*Tol), 7.81 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 17.2 (CH₃), 21.8 (CH₃ *p*Tol), 61.0 (CH-3), 65.7 (CH-5), 68.6 (CH-6), 77.2 (C-4), 86.5 (CH-2), 129.7 (2 CH *p*Tol), 129.9 (2 CH *p*Tol), 133.1, 146.2. **IR** (película): 3435, 2926, 2855, 1631, 1595, 1450, 1400, 1321, 1262, 1148, 1057, 668, 588 cm⁻¹. **EM** (ES): 323 [M+Na]⁺ (100%).

Datos parciales de **140** (anómero minoritario, de la mezcla): **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.29 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 3.34 (q, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-6), 4.11 (d, 1 H), 4.38 (t, 1 H), 5.05 (s, 1 H). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 17.3, 62.3, 68.1, 76.0, 91.0.

5.4.4. Síntesis de aminocarbohidratos.

5.4.4.1. Síntesis de (+)-(2*S*,3*R*,*S*_S)-(4*E*)-2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **43a**, y (+)-(2*S*,3*S*,*S*_S)-(4*E*)-2-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-(*p*-tolilsulfinil)hepta-4,6-dien-3-ol, **43b**.



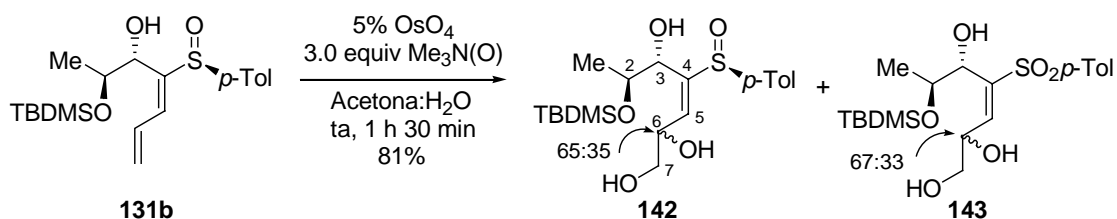
A partir de una mezcla *Z/E* de dienil sulfóxidos **1** (573 mg, 2.98 mmol, 1.0 equiv), 2.0 equiv de LDA y de (*S*)-2-*t*-butildimetilsililoxipropionaldehído **129b** (1.68 g, 8.94 mmol, 3.0 equiv) en disolución de THF (1.3 M) siguiendo el procedimiento general, se obtuvo una mezcla 25:75 de los alcoholes **130b** y **131b**, con una conversión del 75%. La separación cromatográfica (10-40% EtOAc-hexano) condujo a 110 mg (0.29 mmol, 9%) del alcohol **130b** y a 740 mg (1.94

mmol, 65%) del alcohol **131b**, ambos como aceites incoloros. También se recuperó en la cromatografía un 8% del aldehído **129b**.

Datos de **130b**: $R_f = 0.26$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +121.3$ ($c = 2.30$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.08 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.09 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.88 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 2.36 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 2.82 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz, OH), 4.02 (quint, 1 H, $J = 6.2$ Hz, H-2), 4.31 (dd, 1 H, $J = 6.9, 3.0$ Hz, H-3), 5.49 (dd, 1 H, $J = 9.9, 1.5$ Hz, H-7 cis), 5.57 (dd, 1 H, $J = 16.0, 1.5$ Hz, H-7 $trans$), 6.67 (ddd, 1 H, $J = 16.7, 11.3, 9.9$ Hz, H-6), 7.06 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-5), 7.24 (d, 2 H, $J = 7.9$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.55 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, $p\text{Tol}$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -4.7 (CH_3 TBDMS), -4.3 (CH_3 TBDMS), 18.0 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 20.0 (CH_3), 21.4 (CH_3 $p\text{Tol}$), 25.8 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 71.9 (CH-2), 73.2 (CH-3), 124.9 (CH_2 -7), 125.6 (2 CH $p\text{Tol}$), 129.7 (2 CH $p\text{Tol}$), 130.5 (CH-6), 133.3 (CH-5), 141.3, 141.7, 145.3. IR (película): 3339, 2956, 2929, 2886, 2857, 1594, 1492, 1471, 1462, 1368, 1255, 1132, 1082, 1036, 1014, 975, 925, 881, 834, 810, 776, 755, 665 cm^{-1} . EM (ES): 381 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

Datos de **131b**: $R_f = 0.24$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +114.6$ ($c = 2.20$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ -0.03 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), -0.027 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.82 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.04 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz, CH_3), 2.37 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 2.79 (d, 1 H, $J = 4.1$ Hz, OH), 3.69 (quint, 1 H, $J = 6.0$ Hz, H-2), 4.12 (dd, 1 H, $J = 5.8, 4.1$, H-3), 5.41 (dd, 1 H, $J = 9.6, 1.5$ Hz, H-7 cis), 5.49 (dd, 1 H, $J = 16.5, 1.6$ Hz, H-7 $trans$), 6.83 (d, 1 H, $J = 11.3$ Hz, H-5), 6.96 (ddd, 1 H, $J = 16.5, 11.3, 9.6$ Hz, H-6), 7.25 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, $p\text{Tol}$), 7.54 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, $p\text{Tol}$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-HSQC δ -4.75 (2 CH_3 TBDMS), 17.9 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 18.9 (CH_3), 21.4 (CH_3 $p\text{Tol}$), 25.8 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 71.2 (CH-2), 74.4 (CH-3), 124.1 (CH_2 -7), 126.0 (2 CH $p\text{Tol}$), 130.0 (2 CH $p\text{Tol}$), 131.9 (CH-6), 133.2 (CH-5), 140.3, 142.0, 143.6. IR (película): 3339, 3087, 2956, 2929, 2886, 2857, 1594, 1493, 1471, 1463, 1402, 1368, 1304, 1255, 1179, 1133, 1082, 1036, 1014, 975, 925, 881, 834, 810, 776, 755, 703, 665, 624 cm^{-1} . EM (ES): 381 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

5.4.4.2. Síntesis de (+)-(5*S*,6*S*,*S*₅)-(3*E*)-6-(*t*-Butildimetilsililoxi)-4-(*p*-tolilsulfinil)hept-3-en-1,2,5-triol, **142**.

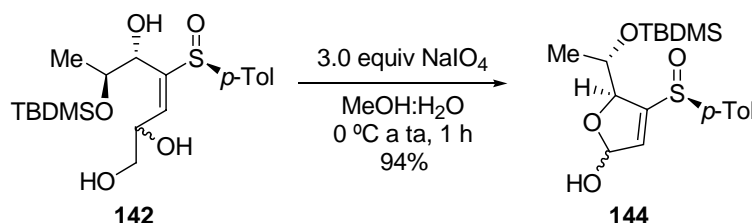


A partir de una disolución del dienil sulfóxido **131b** (180 mg, 0.47 mmol, 1.0 equiv) en 4.9 mL de la mezcla de disolventes acetona:agua (9:1), de OsO₄ (0.29 mL, 0.023 mmol, 0.05 equiv), y de Me₃N(O) (162 mg, 1.42 mmol, 3.0 equiv), siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20-60% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener 130 mg (0.31 mmol, 66%) del triol **142** como un sólido blanco y 30 mg (0.07 mmol, 15%) del producto de sobreoxidación (aceite incoloro) en el átomo de azufre **143**.

Datos de **142** (de la mezcla): **p.f.**: 138-140 °C. **R_f** = 0.13 (60% EtOAc-CH₂Cl₂). **[α]²⁰_D** = +108.0 (*c* = 0.63). **¹H RMN (300 MHz)-COSY** δ 0.02 (s, 6 H, CH₃ TBDMS *may*), 0.03 (s, 6 H, CH₃ TBDMS *min*), 0.85 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS *may*), 0.86 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS *min*), 1.10 (d, 3 H, *J* = 6.1 Hz, CH₃), 1.11 (d, 3 H, *J* = 5.9 Hz, CH₃ *min*), 2.37 (s, 6 H, 2 CH₃ *p*Tol), 3.59-3.87 (m, 6 H, H-2 + H-7), 4.13 (d, 2 H, *J* = 6.3 Hz, H-3), 4.73 (q ap, 2 H, *J* = 6.0 Hz, H-6), 6.42 (d, 1 H, *J* = 6.1 Hz, H-5 *may*), 6.50 (d, 1 H, *J* = 5.9 Hz, H-5 *min*), 7.28 (d, 4 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol), 7.53 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol), 7.54 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)-HSQC** δ -4.8 (CH₃ TBDMS), -4.7 (CH₃ TBDMS), 18.0 (C *t*-Bu TBDMS), 19.7 (CH₃), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 25.8 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 65.7 (CH₂-7), 69.3, 70.7 (CH-6), 71.5 (CH-2), 73.6 (CH-3), 73.8, 126.4 (2 CH *p*Tol), 126.5, 130.1 (2 CH *p*Tol), 130.2, 131.5, 132.6 (CH-5), 139.1, 139.3, 142.4, 142.7, 146.0, 147.2. **IR** (KBr): 3426, 2956, 2929, 2891, 2855, 1631, 1595, 1494, 1468, 1256, 1136, 1082, 1023, 835, 812, 775 cm⁻¹. **EM** (ES): 415 [M+1]⁺ (100%).

Datos de **143** (de la mezcla): **R_f** = 0.23 (30% EtOAc-CH₂Cl₂). **[α]²⁰_D** = +35.0 (*c* = 0.52). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.07 (s, 3 H, CH₃ TBDMS *may*), 0.08 (s, 3 H, CH₃ TBDMS *may*), 0.09 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS *min*), 0.85 (s, 18 H, 2 *t*-Bu TBDMS), 1.15 (d, 6 H, *J* = 6.1 Hz, 2 CH₃), 2.40 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol *may*), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol *min*), 3.59 (dd, 2 H, *J* = 6.1, 4.8 Hz, H-7 *may*), 3.71 (dd, 2 H, *J* = 10.9, 4.6 Hz, H-7 *min*), 4.16 (q ap, 1 H, *J* = 6.3 Hz, H-2 *may*), 4.28 (q ap, 1 H, *J* = 4.9 Hz, H-2 *min*), 4.43 (d, 1 H, *J* = 4.9 Hz, H-3 *min*), 4.55 (d, 1 H, *J* = 5.1 Hz, H-3 *may*), 4.73 (dt, 1 H, *J* = 6.6, 3.8 Hz, H-6 *min*), 4.89 (ddd, 1 H, *J* = 10.9, 6.3, 4.4 Hz, H-6 *may*), 6.97 (d, 1 H, *J* = 7.0 Hz, H-5 *may*), 7.06 (d, 1 H, *J* = 7.1 Hz, H-5 *min*), 7.29 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.30 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol), 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, *p*Tol), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -4.9 (CH₃ TBDMS), -4.7 (CH₃ TBDMS), 18.0 (CH₃), 21.6 (CH₃ *p*Tol), 25.7 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 65.4 (CH₂-7), 67.4, 69.9 (CH-6), 70.3 (CH-2), 73.6 (CH-3), 74.1, 127.8 (2 CH *p*Tol), 128.0 (CH-5), 129.9 (2 CH *p*Tol), 130.0, 137.1, 141.8, 142.3, 144.0. **IR** (película): 3412, 2928, 2856, 1597, 1463, 1382, 1301, 1257, 1151, 1084, 977, 889, 837, 779, 757, 705, 667 cm⁻¹. **EM** (ES): 431 [M+1]⁺ (100%).

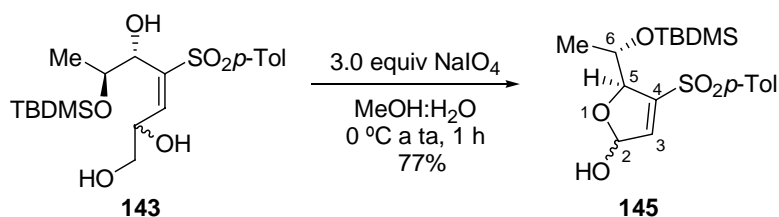
5.4.4.3. Síntesis de (+)-(1'S,5S,S_S)-5-[1-(*t*-Butildimetilsililoxi)etil]-4-(*p*-tolilsulfinil)-2,5-dihidrofuran-2-ol, **144**.



A partir de una disolución del triol **142** (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv) en 4.5 mL de MeOH:H₂O (2:1), de NaIO₄ (108 mg, 0.51 mmol, 3.0 equiv) y siguiendo el procedimiento general de ruptura oxidante de dioles se llegó a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener 60 mg (0.16 mmol, 94%) del lactol **144** como un aceite incoloro y mezcla 50:50 de anómeros.

Datos de **144**: $R_f = 0.28$ (40% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +107.8$ ($c = 0.90$). **¹H RMN (300 MHz)-COSY** δ 0.041 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.043 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.09 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.10 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.89 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.10 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 1.16 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 2.39 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.25 (m, 1 H, OH), 3.40 (m, 1 H, OH), 3.76 (qd, 1 H, $J = 6.3, 4.9$ Hz, H-6), 3.88 (qd, 1 H, $J = 6.3, 4.9$ Hz, H-6), 4.08 (ddd, 1 H, $J = 4.9, 1.7, 0.7$ Hz, H-5), 4.32 (td, 1 H, $J = 4.6, 1.9$ Hz, H-5), 5.95 (d, 1 H, $J = 9.0$ Hz, H-2), 6.14 (ddd, 1 H, $J = 8.5, 4.1, 1.2$ Hz, H-2), 6.58 (dd, 1 H, $J = 1.9, 1.2$ Hz, H-3), 6.63 (t, 1 H, $J = 1.5$ Hz, H-3), 7.29 (d, 4 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol), 7.55 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol), 7.60 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (50 MHz)-HSQC** δ -4.3 (2 CH₃ TBDMS), 18.2 (C *t*-Bu TBDMS), 19.7 (CH₃), 21.5 (CH₃ *p*Tol), 26.0 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 70.8 (CH-6), 88.4 (CH-5), 91.2, 102.1 (CH-2), 125.8 (2 CH *p*Tol), 130.4 (2 CH *p*Tol), 131.2 (CH-3), 142.9, 153.8. **IR** (película): 3350, 2955, 2929, 2894, 2857, 1680, 1596, 1493, 1471, 1462, 1373, 1255, 1150, 1083, 972, 902, 832, 811, 778, 755, 665 cm⁻¹. **EM** (ES): 405 [M+Na]⁺, 383 [M+1]⁺ (100%).

5.4.4.4. Síntesis de (+)-(1'S,5S)-5-[1-(*t*-Butildimetilsililoxi)etil]-4-(*p*-tolilsulfonil)-2,5-dihidrofuran-2-ol, **46**.

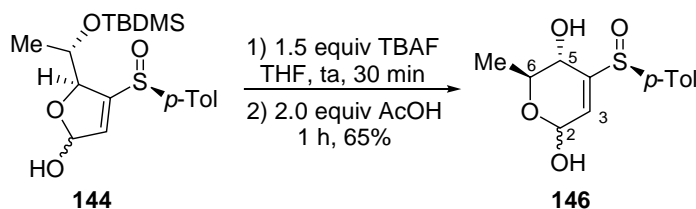


A partir de una disolución del triol **143** (56 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv) en 2.25 mL de MeOH:H₂O (2:1), de NaIO₄ (83 mg, 0.39 mmol, 3.0 equiv) y siguiendo el procedimiento general de ruptura oxidante de dioles se llegó a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener 40 mg (0.10 mmol, 77%) del lactol **145** como un aceite incoloro y mezcla 50:50 de anómeros.

Datos de **145**: $R_f = 0.33$ (10% EtOAc-CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +9.7$ ($c = 0.64$). **¹H RMN (300 MHz)** δ 0.06 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.07 (s, 6 H, 2 CH₃ TBDMS), 0.86 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS),

0.87 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.96 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH₃), 1.07 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 2.45 (s, 6 H, 2 CH₃ *p*Tol), 2.98 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz, OH), 3.29 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, OH), 4.22 (m, 2 H, 2 H-6), 4.85 (s ancho, 1 H, H-5), 5.03 (m, 1 H, H-5), 6.03 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz, H-2), 6.18 (t ap, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-2), 6.47 (s ancho, 1 H, H-3), 6.51 (d, 1 H, $J = 0.9$ Hz, H-3), 7.36 (d, 4 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.77 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol), 7.78 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ -4.9 (CH₃ TBDMS), -4.7 (2 CH₃ TBDMS), -4.5 (CH₃ TBDMS), 15.9 (C *t*-Bu TBDMS), 16.9 (C *t*-Bu TBDMS), 18.2 (2 CH₃), 21.7 (2 CH₃ *p*Tol), 25.86 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 25.89 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 68.5 (CH-6), 68.9 (CH-6), 88.2 (CH-5), 88.6 (CH-5), 100.7 (CH-2), 101.8 (CH-2), 128.3 (4 CH *p*Tol), 130.1 (2 CH *p*Tol), 130.2 (2 CH *p*Tol), 137.4 (CH-3), 137.5 (CH-3), 145.6, 146.8, 153.0. **IR** (película): 3518, 3447, 2929, 2857, 1627, 1596, 1462, 1382, 1324, 1257, 1155, 1102, 1017, 836, 813, 777, 706, 666 cm⁻¹. **EM** (ES): 399 [M+1]⁺ (100%).

5.4.4.5. Reacción de desililación del lactol **144**.



A partir del lactol **144** (100 mg, 0.26 mmol, 1.0 equiv) en 4 mL de THF, de TBAF (124 mg, 0.39 mmol, 1.5 equiv) y de AcOH (30 μ L, 0.52 mmol, 2.0 equiv), siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10-30% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener 40 mg (65%) de la mezcla 69:31 de anómeros **146** como un aceite incoloro.

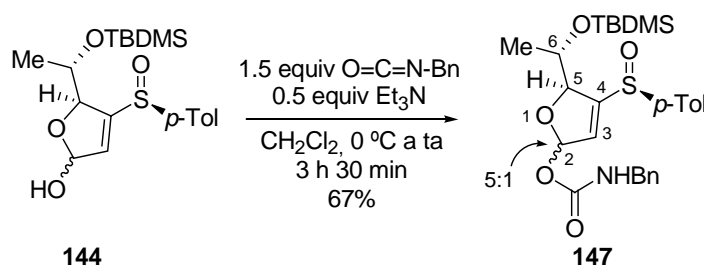
Datos parciales de **146** (de la mezcla de anómeros): $R_f = 0.14$ (30% EtOAc-CH₂Cl₂). **¹H RMN (300 MHz)** δ 1.18 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz, Me *may*), 1.20 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, Me *min*), 1.80 (s ancho, 1 H, OH), 2.40 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol *min*), 2.41 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol *may*), 4.02 (m, 2 H, H-6 *may* + H-6 *min*), 4.33 (d ancho, 1 H, $J = 5.6$ Hz, OH), 4.60 (d, 1 H, $J = 2.9$ Hz, H-5 *min*), 4.80 (d, 1 H, $J = 3.2$ Hz, H-5 *may*), 5.35 (dd, 1 H, $J = 6.3, 2.9$ Hz, H-2 *may*), 5.52 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-2 *min*), 6.48 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz, H-3 *may*), 6.49 (d, 1 H, $J = 1.2$ Hz, H-3 *min*), 7.34 (m, 2 H, *p*Tol), 7.54 (m, 2 H, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)** δ 17.2 (CH₃ *may*), 17.6 (CH₃ *min*), 21.4 (2 CH₃ *p*Tol), 68.5 (CH-6 *min*), 68.6 (CH-6 *may*), 69.7 (CH-5 *may*), 74.1 (CH-5 *min*), 88.5 (CH-2 *may*), 91.1 (CH-2 *min*), 124.7, 124.8 (2 C *p*Tol), 126.2, 130.2 (2 C *p*Tol), 130.4, 132.7, 142.2, 144.8. **IR** (película): 3350, 2977, 2927, 1595, 1493, 1449, 1381, 1305, 1011, 810, 755 cm⁻¹. **EM** (ES): 559 [2M+Na]⁺ (100%), 291 [M+Na]⁺, 269 [M+1]⁺.

5.4.4.6. Procedimiento general de formación de carbamatos con isocianato de bencilo.

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética y atmósfera de Argon se añadió una disolución de 1.0 equiv del correspondiente alcohol en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL/mmol).

A continuación se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadieron 0.5 equiv de Et₃N. Tras unos minutos se añadieron gota a gota 1.5 equiv de isocianato de bencilo. La mezcla de reacción se agitó mientras la temperatura ascendía hasta temperatura ambiente. Cuando se comprobó mediante cromatografía en capa fina la desaparición del producto de partida, la reacción se hidrolizó con H₂O (2 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (2 mL/mmol). A continuación se separaron las fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc tres veces y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Después de filtrar el desecante y de eliminar el disolvente a presión reducida, se obtuvo un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla conveniente de eluyentes.

5.4.4.7. Síntesis de (–)-(1'S,5S,S_S)-5-[[1-(*t*-Butildimetilsililoxi)etil]-4-(*p*-tolilsulfinil)-2,5-dihidrofuran-2-il]éster del ácido bencil carbámico, **147**.

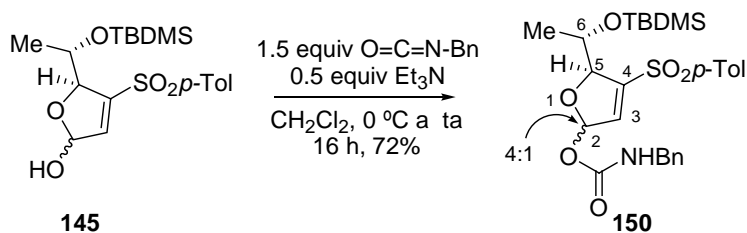


A partir de una disolución del lactol **144** (345 mg, 0.9 mmol, 1.0 equiv) en 4.5 mL de CH₂Cl₂, de Et₃N (63 µL, 0.45 mmol, 0.5 equiv) y de isocianato de bencilo (0.17 mL, 1.35 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-10% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener 308 mg (0.6 mmol, 67%) de la mezcla 5:1 de carbamatos **147**. Estos productos resultaron ser inestables y se pudo observar su descomposición en gel de sílice y por tanto su purificación fue complicada. Aún así, se pudo obtener cierta cantidad del isómero mayoritario de **147** puro para su caracterización parcial.

Datos parciales de **147** (mayoritario): *R*_f = 0.21 (30% EtOAc-hexano). [α]_D²⁰ = –53.8 (*c* = 0.29). ¹H RMN (300 MHz) δ 0.06 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.88 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.12 (d, 3 H, *J* = 6.3 Hz, CH₃), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.81 (qd, 1 H, *J* = 6.3, 4.7 Hz, H-6), 4.31 (dt, 1 H, *J* = 4.6, 1.9 Hz, H-5), 4.30-4.40 (m, 2 H, CH₂Ph), 5.03 (t ancho, 1 H, NH), 6.60 (s ancho, 1 H, H-2), 6.96 (dd, 1 H, *J* = 4.2, 1.1 Hz, H-3), 7.25-7.31 (m, 7 H, *p*Tol + Ph), 7.60 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, *p*Tol). ¹³C RMN (75 MHz) δ –4.6 (CH₃ TBDMS), –4.2 (CH₃ TBDMS), 18.2 (CH₃), 20.2 (CH₃ *p*Tol), 26.0 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 45.0 (CH₂Ph), 70.6 (CH-6), 89.3 (CH-5), 101.1 (CH-2), 126.0 (2 CH Ar), 127.6 (CH-3), 127.6 (2 CH Ar), 128.2 (C-4), 128.7 (2 CH Ar), 130.4 (2 CH Ar), 137.9, 138.7, 142.8, 154.8 (CO). IR (película): 3307, 2929, 2857, 1732, 1595, 1455, 1376, 1325, 1253, 1151, 1083, 1014, 962, 903, 835, 810, 777 cm^{–1}. EM (ES): 1053 [2M+Na]⁺.

Datos parciales de **147** (minoritario): $R_f = 0.16$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.09 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.11 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.90 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.17 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH_3), 2.39 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 3.78 (q, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-6), 4.05 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-5), 4.37 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.99 (t ancho, 1 H, NH), 6.55 (s, 1 H, H-2), 6.79 (s, 1 H, H-3), 7.21-7.32 (m, 7 H, $p\text{Tol} + \text{Ph}$), 7.57 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, $p\text{Tol}$).

5.4.4.8. Síntesis de (1'S,5S)-5-[[1-(t -Butildimetilsiloxi)etil]-4-(p -tolilsulfonil)-2,5-dihidrofuran-2-il]éster del ácido bencil carbámico, **150**.



A partir de una disolución del lactol **145** (19 mg, 0.05 mmol, 1.0 equiv) en 0.25 mL de CH_2Cl_2 , de Et_3N (3 μL , 0.024 mmol, 0.5 equiv) y de isocianato de bencil (9 μL , 0.07 mmol, 1.5 equiv), siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1-10% EtOAc- CH_2Cl_2) para obtener 18 mg (0.03 mmol, 72%) de la mezcla 4:1 de carbamatos **150**. Estos productos resultaron ser inestables y se pudo observar su descomposición en gel de sílice y por tanto su purificación fue complicada. Aún así, se pudo obtener cierta cantidad del isómero mayoritario de **150** casi puro para su caracterización parcial.

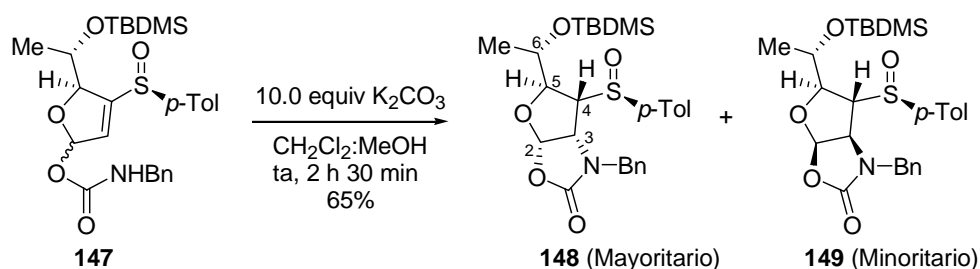
Datos parciales de **150** (mayoritario): $R_f = 0.16$ (30% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ -0.06 (s, 6 H, CH_3 TBDMS), 0.75 (s, 9 H, CH_3 TBDMS), 0.84 (d, 3 H, $J = 6.2$ Hz, CH_3), 2.34 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 4.12 (qd, 1 H, $J = 6.2, 1.7$ Hz, H-6), 4.22-4.24 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.90 (t ancho, 1 H, NH), 4.95 (m, 1 H, H-5), 6.39 (m, 1 H, H-2), 6.84 (dd, 1 H, $J = 4.3, 1.1$ Hz, H-3), 7.15-7.30 (m, 7 H, $p\text{Tol} + \text{Ph}$), 7.67 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, $p\text{Tol}$). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -4.9 (CH_3 TBDMS), -4.7 (CH_3 TBDMS), 15.9 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 18.2 (CH_3), 21.7 (CH_3 $p\text{Tol}$), 25.8 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 45.0 (CH_2 Ph), 68.6 (CH-6), 89.4 (CH-5), 101.2 (CH-2), 127.5 (2 CH Ar), 127.6 (CH-3), 128.3 (2 CH Ar), 128.7 (2 CH Ar), 130.1 (2 CH Ar), 135.5 (C-4), 137.8, 145.7, 148.1, 154.3 (CO). IR (película): 3380, 3031, 2955, 2929, 2857, 1732, 1596, 1520, 1455, 1381, 1324, 1304, 1253, 1184, 1156, 1100, 1005, 982, 910, 837, 813, 777, 755, 703, 666, 591 cm^{-1} . EM (ES): 532 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

5.4.4.9. Procedimiento general de adición Michael intramolecular promovida por K_2CO_3 .

En un matraz de una boca provisto de agitación magnética, se añadió una disolución de 1.0 equiv del correspondiente vinil sulfóxido o vinil sulfona en la mezcla 1:1 CH_2Cl_2 :MeOH (10 mL/mmol). A esta disolución se añadió poco a poco 10.0 equiv de K_2CO_3 . La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se comprobó por cromatografía en capa fina la completa desaparición del producto de partida. La reacción se hidrolizó con H₂O (10 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (10 mL/mmol). A continuación se separaron las fases, se extrajo la orgánica con tres porciones de EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron sobre MgSO₄. Tras filtración del desecante y eliminación del disolvente a presión reducida se obtuvo un crudo de reacción que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla de eluyentes conveniente en cada caso.

5.4.4.10. Síntesis de los aductos Michael (+)-(1'S,3aS,5S,6aR,6R,S₅)-1-Bencil-5-[1-(*t*-butildimetilsililoxi)etil]-6-(*p*-tolilsulfinil)tetrahydro-furo[3,2-*d*]oxazol-2-ona, **148, y (+)-(1'S,3aR,5S,6aS,6R,S₅)-1-Bencil-5-[1'-(*t*-butildimetilsililoxi)etil]-6-(*p*-tolilsulfinil)tetrahydro-furo[3,2-*d*]oxazol-2-ona, **149**.**

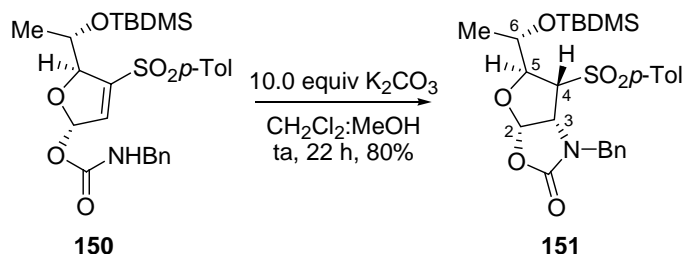


A partir de una disolución de la mezcla 5:1 de carbamatos **147** (234 mg, 0.45 mmol, 1.0 equiv) en 4.6 mL de CH₂Cl₂:MeOH, y de K₂CO₃ (628 mg, 4.5 mmol, 10.0 equiv), y siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo de reacción (conversión del 82%) que se purificó mediante cromatografía en columna (10-40% EtOAc-hexano) de gel de sílice. De esta forma se llegó a los dos aductos Michael puros **148** (170 mg, 56%) y **149** (20 mg, 9%) como aceites incoloros.

Datos de **148**: $R_f = 0.17$ (40% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +145.5$ ($c = 0.89$). **¹H RMN (300 MHz)-COSY** δ -0.13 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), -0.12 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.08 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 0.63 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.05 (dd, 1 H, $J = 8.5, 1.9$ Hz, H-4), 3.77 (qd, 1 H, $J = 6.6, 1.7$ Hz, H-6), 4.31 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH₂Ph), 4.32 (dd, 1 H, $J = 6.4, 1.9$ Hz, H-3), 4.55 (s, 1 H, H-5), 5.16 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH₂Ph), 5.90 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz, H-2), 7.29-7.40 (m, 7 H, *p*Tol + Ph), 7.43 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol). **NOE-dif**: H-2 / H-3 (4.5%); H-4 / H-3 (7.5%); H-5 / H-6 (4.6%). **¹³C RMN (75 MHz)-HSQC** δ -5.0 (CH₃ TBDMS), -4.7 (CH₃ TBDMS), 14.2 (C *t*-Bu TBDMS), 17.8 (CH₃), 21.4 (CH₃ *p*Tol), 25.6 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 48.9 (CH₂ *p*Tol), 60.8 (CH-3), 65.4 (CH-4), 70.3 (CH-6), 83.6 (CH-5), 103.2 (CH-2), 124.3, 128.5 (2 CH Ar), 128.6 (2 CH Ar), 129.1 (2 CH Ar), 130.3 (2 CH Ar), 135.1, 138.6, 141.8, 156.2 (CO). **IR** (película): 3436, 3028, 2949, 2928, 2847, 1748, 1631, 1414, 1257, 1206, 1085, 1041, 811, 775, 702 cm⁻¹. **EM** (ES): 516 [M+1]⁺ (100%).

Datos de **149**: $R_f = 0.25$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +63.0$ ($c = 1.20$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ 0.06 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.07 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.90 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 1.18 (d, 3 H, $J = 6.1$ Hz, CH₃), 2.38 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.57 (dq, 1 H, $J = 8.9, 6.1$ Hz, H-6), 3.71 (s ancho, 1 H, H-4), 3.81 (d, 1 H, $J = 14.6$ Hz, CH₂Ph), 3.97 (dd, 1 H, $J = 9.0, 1.9$ Hz, H-5), 4.32 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-3), 4.83 (d, 1 H, $J = 14.8$ Hz, CH₂Ph), 5.23 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-2), 7.25-7.36 (m, 7 H, *p*Tol + Ph), 7.41 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **NOE-dif**: H-2 / H-3 (6.0%); H-4 / H-6 (4.0%); H-5 / Me (9.1%); H-6 / Me (5.2%); H-6 / H-5 (2.1%). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz)-HSQC δ -4.3 (CH₃ TBDMS), -3.5 (CH₃ TBDMS), 21.5 (CH₃), 21.9 (CH₃ *p*Tol), 26.2 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 46.9 (CH₂ *p*Tol), 59.4 (CH-3), 66.5 (CH-4), 70.4 (CH-6), 85.0 (CH-5), 102.5 (CH-2), 125.3 (2 CH Ar), 128.8, 129.4 (2 CH Ar), 129.6 (2 CH Ar), 130.7 (2 CH Ar), 135.1, 136.5, 143.3, 155.7 (CO). **IR** (película): 3450, 2929, 2855, 1766, 1418, 1237, 1103, 1051, 1006, 835, 777, 752, 702 cm⁻¹. **EM** (ES): 516 [M+1]⁺ (100%).

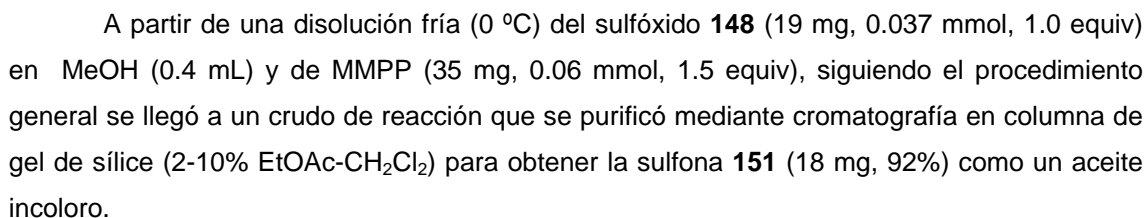
5.4.4.11. Síntesis del aducto Michael (+)-(1'S,3aS,5S,6aR,6R)-1-Bencil-5-[1-(*t*-butildimetilsililo)etil]-6-(*p*-tolilsulfonil)tetrahidro-furo[3,2-*d*]oxazol-2-ona, **151**.



A partir de una disolución del carbamato **150** (mayoritario) (29 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) en 0.6 mL de CH₂Cl₂:MeOH, y de K₂CO₃ (76 mg, 0.6 mmol, 10.0 equiv), y siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (15-40% EtOAc-hexano). De esta forma se llegó al aducto Michael puro **151** (25 mg, 80%) como aceite incoloro.

Datos de **151**: $R_f = 0.25$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +39.8$ ($c = 1.19$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ -0.15 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), -0.09 (s, 3 H, CH₃ TBDMS), 0.60 (s, 9 H, *t*-Bu TBDMS), 0.63 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH₃), 2.44 (s, 3 H, CH₃ *p*Tol), 3.77 (m, 2 H, H-5, H-6), 4.26 (dd, 1 H, $J = 8.3, 6.3$ Hz, H-3), 4.42 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH₂Ph), 4.59 (t, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-4), 5.03 (d, 1 H, $J = 15.1$ Hz, CH₂Ph), 5.75 (d, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-2), 7.26-7.34 (m, 5 H, Ph), 7.38 (d, 2 H, $J = 8.1$ Hz, *p*Tol), 7.82 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, *p*Tol). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -5.1 (CH₃ TBDMS), -4.6 (CH₃ TBDMS), 14.5 (C *t*-Bu TBDMS), 18.6 (CH₃), 21.7 (CH₃ *p*Tol), 25.5 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 48.4 (CH₂Ph), 60.1 (CH-3), 65.2 (CH-4), 70.2 (CH-6), 87.7 (CH-5), 102.8 (CH-2), 128.3, 128.6 (2 CH Ar), 129.1 (3 C), 130.2 (2 CH Ar), 135.0, 135.5, 145.8, 156.3 (CO). **IR** (película): 3435, 2956, 2927, 2855, 1758, 1630, 1319, 1147, 839, 604 cm⁻¹. **EM** (ES): 532 [M+1]⁺ (100%).

5.4.4.12. Oxidación del sulfóxido **148** a la sulfona **151** con MMPP.

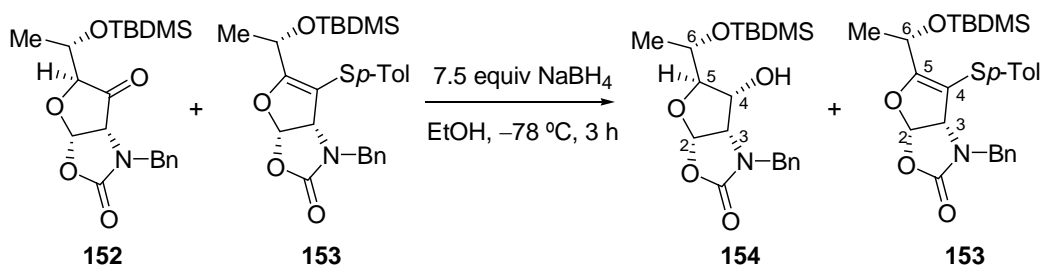


En un vial Kimble provisto de agitación magnética se añadió una disolución de 1.0 equiv del correspondiente sulfóxido en benceno (10 mL/mmol). A continuación se burbujó Argon a la disolución durante unos minutos. Luego se añadieron gota a gota 5.0 equiv de anhídrido trifluoroacético (TFAA, recién destilado de P_2O_5). La mezcla de reacción se calentó entre 35 y 40 °C y se siguió por cromatografía en capa fina, y se fue añadiendo más TFAA en porciones de 2.5 equiv cuando fue necesario hasta que el producto de partida se consumió por completo. La reacción se hidrolizó con disolución al 5% de $NaHCO_3$ (10 mL/mmol) y se diluyó con EtOAc (5 mL/mmol). Se separaron las fases y se extrajo la acuosa con tres porciones de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de NaCl y se secaron sobre $MgSO_4$. Después de eliminar el desecante por filtración y el disolvente a presión reducida, se obtuvo un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla de eluyentes conveniente.

A partir del sulfoxido **148** (25 mg, 0.048 mmol, 1.0 equiv) en 0.5 mL de C₆H₆ y de TFAA añadido en dos ocasiones: 1ª adición (33.4 µL, 0.24 mmol, 5.0 equiv), 2ª adición (16.7 µL, 0.12 mmol, 2.5 equiv) y calentando la mezcla de reacción a 40 °C se llegó a un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2-10% EtOAc-hexano). Después de la purificación se obtuvo una mezcla (50:50) inseparable de los productos **152** y **153** (20 mg, 80% de conversión) que se utilizó para el siguiente paso de la síntesis.

Datos parciales de **152** (de la mezcla): $R_f = 0.28$ (20% EtOAc-hexano). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz) δ 0.01 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.02 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.88 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.24 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 3.65 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-3), 4.09-4.14 (m, 2 H, H-6, H-7), 4.24 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH_2Ph), 4.88 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH_2Ph), 6.13 (d, 1 H, $J = 6.1$ Hz, H-2), 7.06 (d, 2 H, $J = 6.8$ Hz, Ph), 7.33-7.36 (m, 3 H, Ph). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz) δ -4.8 (CH_3 TBDMS), -4.7 (CH_3 TBDMS), 17.7 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 18.2 (CH_3), 25.6 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$, TBDMS), 45.7 (CH_2Ph), 57.7 (CH-3), 70.2 (CH-6), 82.7 (CH-4), 98.8 (CH-2), 128.4 (CH Ph), 128.9 (2 CH Ph), 129.0 (2 CH Ph), 130.2 (C Ph), 155.4 (CO, oxazolidinona), 205.8 (CO, cetona). EM (ES): 392 $[\text{M}+1]^+$, 414 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 424 $[\text{M}+\text{MeOH}]^+$.

5.4.4.15. Reducción de la mezcla **152**, **153** con NaBH_4 , síntesis de (+)-(1'S,3aS,5S,6aS,6R)-1-Bencil-5-[1'-(t -butildimetilsililo)etil]-6-hidroxi-tetrahydro-furo[3,2-d]oxazol-2-ona, **154**.



A partir de NaBH_4 (6 mg, 0.15 mmol, 7.5 equiv) en 0.25 mL de EtOH, y de la mezcla de la cetona **152** y del vinil sulfuro **153** (15 mg, 50% de cetona, 0.02 mmol de cetona) disuelta en 0.25 mL de EtOH, y siguiendo el procedimiento general se llegó a un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-30% EtOAc-hexano) para obtener puro el alcohol **154** (7 mg, 89%) y el vinil sulfuro **153** (7 mg) que provenía de la reacción de Pummerer, ambos como aceites incoloros.

Datos de **154**: $R_f = 0.21$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +15.5$ ($c = 0.93$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ 0.07 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.09 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.87 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.26 (d, 3 H, $J = 6.3$ Hz, CH_3), 2.56 (s ancho, 1 H, OH), 3.69 (dd, 1 H, $J = 8.1, 6.6$ Hz, H-5), 3.87 (quint, 1 H, $J = 6.3$ Hz, H-6), 3.97 (t, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-3), 4.08 (ddd, 1 H, $J = 10.9, 6.1, 2.9$ Hz, H-4), 4.45 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH_2Ph), 4.95 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH_2Ph), 5.75 (d, 1 H, $J = 5.9$ Hz, H-2), 7.28-7.36 (m, 5 H, Ph). NOE-dif: H-2 / H-3 (4.2%); H-3 / H-4 (2.3%); H-6 / H-4 (3.6%). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz)-HSQC δ -4.8 (CH_3 TBDMS), -4.2 (CH_3 TBDMS), 17.9 (C $t\text{-Bu}$ TBDMS), 21.6 (CH_3), 25.7 (3 CH_3 $t\text{-Bu}$ TBDMS), 47.6 (CH_2Ph), 58.8 (CH-3), 70.7 (CH-6), 76.0 (CH-5), 83.0 (CH-4), 99.7 (CH-2), 128.0, 128.8, 128.8, 135.7, 157.8 (CO). IR (película): 3400, 2926, 2854, 1738, 1456, 1377, 1258, 1115, 976, 829, 779, 705 cm^{-1} . EM (ES): 394 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100%).

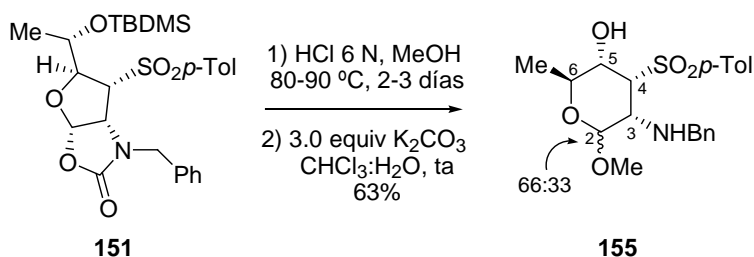
Datos de **153**: $R_f = 0.20$ (20% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = +33.9$ ($c = 0.33$). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz)-COSY δ 0.07 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.08 (s, 3 H, CH_3 TBDMS), 0.88 (s, 9 H, $t\text{-Bu}$ TBDMS), 1.34 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 2.31 (s, 3 H, CH_3 $p\text{Tol}$), 4.26 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz,

CH₂Ph), 4.49 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz, H-3), 4.81 (d, 1 H, $J = 14.9$ Hz, CH₂Ph), 4.94 (q, 1 H, $J = 6.6$ Hz, H-6), 6.18 (d, 1 H, $J = 7.1$ Hz, H-2), 7.02-7.09 (m, 5 H, Ph), 7.17-7.20 (m, 4 H, *p*Tol). **¹³C RMN (75 MHz)-HSQC** δ -4.8 (CH₃ TBDMS), -4.6 (CH₃ TBDMS), 18.1 (C *t*-Bu TBDMS), 20.9 (CH₃ *p*Tol), 21.9 (CH₃), 25.7 (3 CH₃ *t*-Bu TBDMS), 46.7 (CH₂Ph), 61.6 (CH-3), 62.3 (CH-6), 99.9 (C-4), 100.5 (CH-2), 127.6 (2 CH Ar), 128.0 (CH Ph), 128.5 (2 CH Ar), 128.7 (2 CH Ar), 130.2 (2 CH Ar), 130.9, 135.3, 136.7, 155.5 (C-5), 167.5 (CO). **IR** (película): 3028, 2928, 2856, 1770, 1638, 1492, 1413, 1339, 1257, 1222, 1101, 1007, 972, 833, 807, 778, 704 cm⁻¹. **EM** (ES): 498 [M+1]⁺ (100%).

5.4.4.16. Procedimiento general de desililación, ruptura de la oxazolidinona y expansión del ciclo.

En un vial Kimble provisto de agitación magnética se añadió una disolución de 1.0 equiv del producto de partida en MeOH (20 mL/mmol). A continuación se añadió una disolución acuosa 6 N de HCl (4 mL/mmol), se selló el vial y se calentó la mezcla entre 80 y 90 °C. La desaparición del producto de partida se comprobó mediante cromatografía en capa fina y se añadió más disolución 6 N de HCl cuando fue necesario. La mezcla se agitó durante 2-3 días y a continuación se trasvasó a un matraz de boca ancha para concentrar a sequedad a presión reducida. El crudo aislado no se purificó y el clorhidrato resultante se liberó con K₂CO₃ (3.0 equiv) en una mezcla 9:1 cloroformo:agua (15 mL/mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación se separó por decantación la fase orgánica y se concentró a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando la mezcla adecuada de eluyentes.

5.4.4.17. Síntesis de (-)-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-Bencilamino-2-metil-6-metoxi-4-(*p*-tolilsulfonil)-tetrahidropiran-3-ol, **155** mediante hidrólisis de **151** con HCl 6 N y posterior neutralización.



A partir de una disolución en 0.2 mL de MeOH de la sulfona **151** (14 mg, 0.034 mmol, 1.0 equiv), de disolución de HCl 6 N añadida en dos ocasiones: 1ª adición (0.12 mL, 0.72 mmol, 21 equiv), 2ª adición (0.15 mL, 0.9 mmol, 26 equiv); y de K₂CO₃ (15 mg, 0.11 mmol, 3.0 equiv) en 0.23 mL de mezcla CHCl₃:H₂O (9:1) siguiendo el procedimiento general, se llegó a un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (10-50% EtOAc-CH₂Cl₂) para obtener **155a** (anómero mayoritario, 6 mg, 43%) y **155b** (anómero minoritario, 3 mg, 20%) como aceites incoloros.

Datos de **155a**: $R_f = 0.18$ (30% EtOAc-hexano). $[\alpha]_D^{20} = -8.2$ ($c = 0.49$). **^1H RMN (300 MHz)** δ 1.23 (d, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CH_3), 2.42 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.28 (s a, 1 H, H-3), 3.35 (s, 3 H, OCH_3), 3.53 (t, 1 H, $J = 2.5$ Hz, H-5), 3.64 (d, 1 H, $J = 13.2$ Hz, CH_2Ph), 3.90 (d, 1 H, $J = 13.4$ Hz, CH_2Ph), 3.94 (s a, 1 H, H-4), 4.15 (qd, 1 H, $J = 7.3, 1.7$ Hz, H-6), 4.84 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz, H-2), 7.27-7.34 (m, 7 H, *p*Tol + Ph), 7.73 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol). **NOE-dif**: H-4 / H-5 (3.4%); H-5 / Me (5.5%); H-5 / H-4 (5.5%); H-5 / H-3 (4.6%). **^{13}C RMN (100 MHz)** δ 19.5 (CH_3), 21.7 (CH_3 *p*Tol), 51.4 (CH_2Ph), 55.0 (CH_3), 55.7 (OCH_3), 58.5 (CH_5), 68.7 (CH_4), 76.7 (CH_6), 98.9 (CH_2), 127.4 (CH Ph), 128.2 (2 CH Ar), 128.60 (2 CH Ar), 128.63 (2 CH Ar), 129.9 (2 CH Ar), 135.5, 138.7, 145.1. **IR** (película): 3400, 2926, 1596, 1454, 1261, 1087, 815, 759, 651 cm^{-1} . **EM** (ES): 406 $[\text{M}+1]^+$ (100%).

Datos parciales de **155b**: $R_f = 0.11$ (40% EtOAc-hexano). **^1H RMN (300 MHz)** 1.08 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz, CH_3), 2.44 (s, 3 H, CH_3 *p*Tol), 3.11 (d, 1 H, $J = 3.1$ Hz, H-3), 3.33 (s, 3 H, OCH_3), 3.69 (d, 1 H, $J = 13.3$ Hz, CH_2Ph), 3.72 (d, 1 H, $J = 13.3$ Hz, CH_2Ph), 3.81 (m, 1 H, H-6), 3.96 (dd, 1 H, $J = 7.2, 5.2$ Hz, H-5), 4.47 (t, 1 H, $J = 5.2$ Hz, H-4), 4.78 (d, 1 H, $J = 2.4$ Hz, H-2), 7.17-7.33 (m, 7 H, *p*Tol + Ph), 7.81 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz, *p*Tol).